



## Revisión

**Eficacia de thiamidol tópico para el tratamiento de melasma en comparación con otros tratamientos. Una revisión sistemática***Efficacy of topical thiamidol for the treatment of melasma compared to other treatments. A systematic review***Brenda Evelia Sánchez-Bello<sup>1</sup> y Martha A. Sánchez-Rodríguez<sup>2\*</sup>**<sup>1</sup> Alumna del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM<sup>2</sup> Profesora de carrera Titular C, carrera de QFB. Asesora del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM**RESUMEN**

**Antecedentes.** El melasma es una hiperpigmentación adquirida, crónica y recurrente, no existe cura y los tratamientos a menudo son deficientes. En este sentido, recientemente se ha propuesto el uso del thiamidol (THI), un inhibidor de tirosinasa de uso cosmético, aunque la evidencia de su eficacia en melasma es limitada. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia de THI para el tratamiento de melasma en comparación con otros tratamientos tópicos a través de una revisión sistemática. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos: *PubMed, Scopus, Web Of Science, Biological Abstracts, ScienceDirect, LILACS, SciELO, TESISUNAM* siguiendo los lineamientos PRISMA-2009. Se analizaron estudios publicados hasta el 6 de enero de 2023. Los criterios de inclusión fueron: (i) ensayo controlado aleatorio; (ii) pacientes con melasma; (iii) THI en todas las dosis y frecuencias de aplicación, vía de administración tópica, seguimiento de hasta un año. Comparador otros tratamientos con vía de administración tópica; (iv) eficacia evaluada mediante puntajes clínicos o evaluaciones técnicas y calidad de vida. Se evaluó el efecto a través de la estimación de diferencia de medias (DM). **Resultados.** Se identificaron 32 artículos, de los cuales 4 cumplieron los criterios de elegibilidad. La muestra total de los participantes fue de 252, en los que se llevaron a cabo ensayos clínicos comparando el efecto de THI vs. protector solar, hidroquinona (HD), vehículo y ácido hialurónico (AH). THI mostró un efecto de  $DM = -2.79 \pm 2.23$ . **Conclusión.** Nuestros hallazgos sugieren que THI tiene un buen efecto para el control del melasma por lo que se puede considerar como una alternativa para su tratamiento, especialmente para pacientes con contraindicaciones para HD.

**Palabras clave:** Thiamidol, isobutilamino tiazolil resorcinol, melanosis, melasma, cloasma.

**ABSTRACT**

**Background.** Melasma is an acquired, chronic, and recurring hyperpigmentation, there is no cure and treatments are often deficient. In this sense, the use of thiamidol (THI) has recently been proposed, it is a tyrosinase inhibitor for cosmetic use, the evidence of its efficacy in melasma is limited. **Objective.** To present a synthesis of knowledge on the efficacy of THI for the treatment of melasma compared to other topical treatments through a systematic review. **Method.** A search was carried out in the following databases: *PubMed, Scopus, Web of Science, Biological abstracts, ScienceDirect, LILACS, SciELO, TESISUNAM following PRISMA-2009 guidelines*. Studies published up to January 6, 2023 were analyzed. Inclusion criteria were: (i) randomized controlled trial; (ii) patients with melasma; (iii) THI at all doses and application frequencies, topical administration route, follow-up of up to one year, comparator other treatments with topic route of administration; (iv) efficacy assessed by clinical scores or technical evaluations and quality of life. The effect was evaluated through the mean difference (MD) estimate. **Results.** Thirty-two articles were identified, of which 4 met the eligibility criteria. The total sample was 252 participants, in which clinical trials were carried out to determine the effect of THI vs. sunscreen, hydroquinone (HD), vehicle and hyaluronic acid (HA). THI showed an effect of  $MD = -2.79 \pm 2.23$ . **Conclusion.** Our findings suggest that THI has a good effect for the control of melasma, which is why it can be considered as an alternative for its treatment, especially for patients with contraindications for HD.

**Key words:** Thiamidol, isobutylamino thiazolyl resorcinol, melanosis, melasma, chloasma.

**Correspondencia:** Martha A. Sánchez-Rodríguez

E-mail: masanrod@comunidad.unam.mx

Artículo recibido: 19 de junio de 2023

Artículo aceptado: 15 de octubre de 2023

Sánchez-Bello BE y Sánchez-Rodríguez MA. Eficacia de thiamidol tópico para el tratamiento de melasma en comparación con otros tratamientos. Una revisión sistemática. *CyRS*. 2023; 5(2):23-40 <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2023.5.2.4>



## INTRODUCCIÓN

El melasma es una hiperpigmentación adquirida, crónica, recurrente. Se caracteriza por maculas de color café claro a oscuro y ocasionalmente grisáceo, de tono variable presentes en áreas expuestas al sol, hasta 9 veces más frecuente en mujeres que en hombres, se presenta en todos los fototipos cutáneos según la escala Fitzpatrick, particularmente en los fototipos III a V, de quienes viven en áreas con intensa radiación ultravioleta (UV).<sup>1-3</sup> Es poco común antes de la pubertad y es más frecuente en los años reproductivos, está presente en el 15% al 50% de las mujeres embarazadas. La prevalencia varía entre 1.5% y 33% dependiendo de la población.<sup>4</sup> La patogenia aún no está del todo dilucidada, se acepta que los tres principales aspectos implicados en su etiología incluyen factores ambientales como la exposición a la radiación UV, la susceptibilidad genética y el desequilibrio hormonal. Recientemente, también se ha considerado la participación de procesos inflamatorios en su desarrollo.<sup>5-9</sup> Los pacientes que viven con melasma informan sentimientos de frustración, vergüenza y depresión derivados de su padecimiento.<sup>10-12</sup>

*Melasma Area and Severity Index* (MASI) es una medida desarrollada para proporcionar una cuantificación más precisa de la gravedad del padecimiento y los cambios durante el tratamiento en función de la superficie afectada, la oscuridad (color) y la homogeneidad de la mancha. El *Change in modified Melasma Area and Severity Index* (mMASI) elimina la homogeneidad de su ecuación.<sup>13-17</sup> Referente a la efectividad del tratamiento del melasma, también es importante evaluar la percepción del nivel de deterioro en la calidad de vida de los pacientes que viven con esta alteración, para lo cual se utiliza la Escala de Calidad de Vida del Melasma (MELASQoL).<sup>17-19</sup>

A pesar de ser un padecimiento de ocurrencia común, no existe cura y sigue siendo difícil de tratar.<sup>20</sup> El tratamiento convencional incluye la eliminación de los factores causales, así como el uso de protector solar en conjunto con algún agente despigmentante.<sup>13</sup> También, terapias tópicas que conducen a la inhibición de tirosinasa son el pilar del tratamiento, en donde la hidroquinona (HD) y la combinación triple crema que incluye HD, un retinoide y un esteroide, son los medicamentos más utilizados.<sup>21,22</sup>

La tirosinasa es la enzima limitante de la producción de melanina, motivo por el cual es el objetivo más importante para inhibir la hiperpigmentación. De 50,000 compuestos probados para inhibir tirosinasa humana recombinante (hTyr), el thiamidol (THI) fue identificado como el inhibidor más eficaz de hTyr en modelos de piel y cultivos de monocapa, reduciendo visiblemente la formación de melanina. Su eficacia in vivo se examinó en un estudio clínico, en el cual sujetos de edad avanzada trataron manchas producidas por la edad dos veces al día con 0.2% de THI contra vehículo, después de 4 semanas de tratamiento, dichas manchas tratadas con THI eran significativamente más claras.<sup>23</sup>

De acuerdo con una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2022, el THI al 0.2% mostró una eficacia terapéutica superior que HD al 2% e igualmente eficaz que HD al 4% para aclarar el melasma, mostrando resultados prometedores como un producto cosmético de venta libre.<sup>24</sup> En otra revisión sistemática del mismo año, se reportó que HD fue inferior en eficacia comparada con THI al 0.2%,<sup>25</sup> no obstante, no se compararon contra otros tratamientos, por lo que el propósito del presente estudio es presentar una actualización de la síntesis del conocimiento sobre la eficacia de THI para el tratamiento de melasma en comparación con otros tratamientos con vía de administración tópica, a través de una revisión sistemática.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La presente revisión se realizó siguiendo los lineamientos para la presentación de revisiones sistemáticas y meta-análisis PRISMA-2009 (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (Apéndice A).<sup>26</sup>

La pregunta de investigación se formuló conforme al acrónimo PICO, (Población, Intervención, Comparador y Outcome, Resultado), donde: P, pacientes diagnosticados con melasma; I, THI tópico; C, otros tratamientos tópicos para el melasma; O, eficacia del tratamiento conforme a los siguientes métodos medición de efectividad: Sistemas de puntuación MASI, mMASI y calidad de vida con cuestionarios como MELASQoL.

El intervalo de puntuación de MASI va de 0 a 48, mMASI de 0 a 24; un puntaje más alto indica mayor severidad.

El intervalo de puntuación de MELASQoL va de 7 a 70, una puntuación más alta indica peor calidad de vida. Para otro cuestionario de calidad de vida, cada una de las 10 preguntas se califica 1 = sin incomodidad 7 = muy incómodo, un puntaje mayor indica peor calidad de vida.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó la búsqueda bibliográfica sistemática en las siguientes bases de datos: *PubMed*, *Scopus*, *Web Of Science*, *Biological Abstracts*, *ScienceDirect*, *LILACS*, *SciELO* y *TESISUNAM*. Se llevó a cabo sin delimitar fechas de publicación y sin utilizar ningún tipo de filtro, se incluyeron artículos en inglés. La estrategia de búsqueda se basó en las palabras clave: ("thiamidol" OR "isobutylamido thiazolyl resorcinol") AND ("melanosis"[MeSH Terms] OR "melasma" [Text Word] OR "chloasma" OR "mask of pregnancy"). Para una búsqueda más amplia se utilizó ("thiamidol" OR "isobutylamido thiazolyl resorcinol") en solitario en todas las bases de datos. Se seleccionaron estudios publicados hasta el 6 de enero de 2023. Dos revisores (B. S y A.G) evaluaron de forma independiente los títulos y resúmenes de los artículos obtenidos en la búsqueda bibliográfica sistemática para la identificación de aquellos que potencialmente cumplieron con los criterios de inclusión. Los desacuerdos se solucionaron mediante diálogo y consenso.

## CRITERIOS Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se evaluaron los títulos y resúmenes de los artículos obtenidos en la búsqueda para la identificación de aquellos que potencialmente cumplieron con los criterios de inclusión.

Se consideraron como criterios de inclusión: (i) ensayo controlado aleatorio; (ii) pacientes diagnosticados con melasma; (iii) uso de THI en todas las dosis y frecuencias de aplicación, vía de administración tópica, seguimiento de hasta un año y que tuvieran como comparador un tratamiento con vía de administración

tópica (farmacológico, cosmético, vehículo, placebo, no tratamiento) en todas las dosis y frecuencias de aplicación con seguimiento de hasta un año; (iv) eficacia evaluada mediante puntajes clínicos o evaluaciones técnicas: a) MASI, b) mMASI, y c) cuestionarios de calidad de vida.

Se excluyeron estudios donde únicamente reportaban el tamaño del efecto sin los datos basales pretratamiento y postratamiento.

## EXTRACCIÓN DE DATOS

Una vez que los estudios fueron seleccionados, los datos fueron extraídos por un solo revisor (B.S.). La extracción de datos incluyó: 1) autores, 2) año de publicación; 3) dosis y tiempo de tratamientos, población de estudio; 4) métodos de medición de efectividad (MASI, mMASI y calidad de vida), 5) resultado pretratamiento, 6) resultado postratamiento.

El análisis se enfocó a la eficacia de THI en comparación con otros tratamientos tópicos para el control de melasma. La heterogeneidad de los estudios impidió el análisis cuantitativo.

## EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Se utilizó la herramienta *Cochrane Risk of Bias* versión 2 de riesgo de sesgo para ensayos aleatorios (RoB 2). Dicha herramienta considera 7 ítems para la evaluación: (i) generación de la secuencia aleatoria, (ii) ocultamiento de la asignación, (iii) cegamiento del personal y los participantes, (iv) cegamiento del análisis de resultados, (v) datos de resultados incompletos, (vi) reportes selectivos de resultados y (vii) otras fuentes de sesgo.<sup>27</sup>

## ESTIMACIONES

El efecto de la intervención se calculó con diferencia de medias (DM) y desviación estándar (SD). Se realizó para la eficacia evaluada mediante MASI, mMASI y cuestionarios de calidad de vida (Cuadro 1).

**Cuadro 1. Estudios sobre la efectividad de THI en comparación con otros tratamientos tópicos utilizados en melasma.**

Autor (año de publicación)	País Pacientes(n) Tipo de piel	Régimen de tratamiento con THI Dosis Seguimiento	Régimen de tratamiento con THI y otro activo no aclarante Dosis Seguimiento	Régimen de Comparador Dosis Seguimiento	Métodos de medición de efectividad	Resultado pretratamiento	Resultado postratamiento
Arrowitz <i>et al.</i> (2019) <sup>29</sup>	Estados Unidos. Mujeres con melasma de leve a moderado. *Grupo A (n=31) 52.0± 8.6 años. *Grupo B (n= 28) 50.6 ± 7.7 años.	12 semanas Protector solar SPF ≥ 30.  *Grupo A THI al 0.2% tópico.  *Grupo B THI al 0.2% tópico.	NA	12 semanas Protector solar SPF ≥ 30.  *Grupo A control con protector solar.  *Grupo B HD al 2% tópico.	(mMASI)	(mMASI) *Grupo A 9.73±4.45 para THI.  8.71 ±4.59 para control.  * Grupo B 7.84 ± 3.56 para THI.  7.98 ± 2.92 para HD.	(mMASI) *Grupo A 6.44 ±4.42 para THI (p ≤ 0.001) Efecto -3.29±2.81 8.44 ± 4.95 para control. Efecto -0.27±3.04 *Grupo B 5.00± 2.14 (p ≤ 0.001) para THI. Efecto -2.84 ± 2.25 6.46±3.58 (p = 0.002) para HD. Efecto -1.52 ± 2.15  Griffiths -Intensidad de manchas oscuras. 3.70 para THI. Efecto -1.55 4.21 para HD. p<0.001 Efecto -0.90  - Apariencia general 3.98 para THI. Efecto -1.07  4.46 para HD. p=0.026 Efecto -0.72
					Autoevaluación escala Griffiths de 10 puntos	Griffiths -Intensidad de manchas oscuras. 5.25 para THI.  5.11 para HD.  -Apariencia general 5.05 para THI.  5.18 para HD.	

Cuadro 1. Estudios sobre la efectividad de THI en comparación con otros tratamientos tópicos utilizados en melasma.

Autor (año de publicación)	País Pacientes(n) Tipo de piel	Régimen de tratamiento con THI Dosis Seguimiento	Régimen de tratamiento con THI y otro activo no aclarante Dosis Seguimiento	Régimen de Comparador Dosis Seguimiento	Métodos de medición de efectividad	Resultado pretratamiento	Resultado postratamiento
Disphanurat and Srisan-fithum. (2021) <sup>30</sup>	Tailandia Mujeres diagnosticadas con melasma Fitzpatrick IV-V Edad 45.62 ± 7.77 años *Grupo A (n=30) *Grupo B (n=31) *Grupo C (n=31)	12 semanas Protector solar SPF ≥50 2 veces al día.  Grupo C Crema con 0.15% THI tópico.	12 semanas Protector solar SPF ≥50 2 veces al día.  Grupo B Gel con 0.15% THI y AHE tópico.	12 semanas Protector solar SPF ≥50 2 veces al día.  Grupo A Gel con 52 kDa de AH y 2000 kDa AHE tópico.	(mMASI)	(mMASI) 6.01 ± 2.98 para grupo A.  6.08 ± 2.44 para grupo B.  5.6 ± 3.63 para grupo C.	(mMASI) 5.3 ± 3.34 (p < 0.001) para grupo A. <b>Efecto</b> -0.71 ± 2.3 4.09 ± 2.22 (p < 0.001) para grupo B. <b>Efecto</b> -1.99 ± 1.49 3.98 ± 3.48 (p < 0.001) para grupo C. <b>Efecto</b> -1.62 ± 2.25
Lima et al. (2021) <sup>31</sup>	Brasil Mujeres diagnosticadas con melasma. Fitzpatrick II-V Entre 18 - 50 años. THI (n=25) HD (n=25)	NA	90 días Protector solar SPF =60. THI al 0.2% con AH en la mañana. THI al 0.2% con pantenol en la noche.	90 días Protector solar SPF =60. HD al 4 % tópico.	(mMASI)	(mMASI) 6.9 ± 3.6 para THI. 7.2 ± 3.4 para HD.  (MELASQoL) 49.8 ± 12.9 para THI. 45.0 ± 14.2 para HD.	(mMASI) 4.1 ± 2.6 para THI. <b>Efecto</b> -2.8 ± 2.18 5.0 ± 3.1 para HD. <b>Efecto</b> -2.2 ± 2.08  (MELASQoL) 36.1 ± 15.2 p < 0.05 para THI. <b>Efecto</b> -13.7 ± 9.15 31.0 ± 15.1 p < 0.05 para HD. <b>Efecto</b> -14.0 ± 9.30
Roggenkamp et al. (2021) <sup>32</sup>	Alemania Mujeres con melasma leve a moderado Fitzpatrick III-V Edad: 53 ± 1 años THI (n=25) V (n=26)	24 semanas Protector solar SPF30. THI tópico. DS mañana y tarde DC mañana NC en la tarde	NA	24 semanas Protector solar SPF30. Se aplicó vehículo en las mismas condiciones que THI.	MASI	MASI 16.4 ± 5.1 para THI. 16.2 ± 4.0 para V.  Cuestionario de calidad de vida	MASI -12.2 ± No calculable para THI. (p < 0.001) <b>Efecto</b> -4.2 ± 2.4 13.9 ± No calculable para V. (p < 0.001) <b>Efecto</b> -2.3 ± 1.7  Cuestionario de calidad de vida 45 para THI 39 para V  Cuestionario de calidad de vida 20 para THI 21 para V

SPF: factor de protección solar; (mMASI): Change in modified Melasma Area and Severity Index; MASI: modified Melasma Area and Severity Index; THI: thiamidol; HD: hidroquinona; AH: Ácido Hialurónico; AHE: Eucerin® UltraWHITE Spotless Double Booster Serum (AHE); DS: Dual serum Eucerin® con THI; DC: Day Care SPF30 Eucerin®; NC: Night Care Eucerin Anti-Pigment; V: vehículo; NA: No aplica.

Se emplearon la siguientes fórmulas donde media (M):<sup>28</sup>

\*Ecuación 1

$$DM = M_{\text{postratamiento}} - M_{\text{pretratamiento}}$$

\*Ecuación 2

$$SD_{\text{diferencia}} = \sqrt{[(SD_{\text{pretratamiento}})^2 + (SD_{\text{postratamiento}})^2 - (2xRxSD_{\text{pretratamiento}} \times SD_{\text{postratamiento}})]}$$

Donde R=0.8

En los estudios donde era necesario calcular M postratamiento y SD postratamiento se realizó de la siguiente manera:

\*Ecuación 3 se despejó M postratamiento de la ecuación 1

$$M_{\text{postratamiento}} = DM + M_{\text{pretratamiento}}$$

\*Ecuación 4 se despejó SD postratamiento de la ecuación 2

$$SD_{\text{diferencia}}^2 - SD_{\text{pretratamiento}}^2 = SD_{\text{postratamiento}}^2 - [(2)(0.8)(SD_{\text{pretratamiento}})(SD_{\text{postratamiento}})]$$

Se sustituyeron los valores pertinentes para obtener la ecuación cuadrática.

\*Ecuación 5

$$SD_{\text{postratamiento}}^2 - B SD_{\text{postratamiento}} - C = 0$$

$$\text{Donde } B = (2)(0.8)(SD_{\text{pretratamiento}})$$

$$C = SD_{\text{diferencia}}^2 - SD_{\text{pretratamiento}}^2$$

Se resolvió la ecuación cuadrática para obtener  $x_1$  y  $x_2$ , se eligió el valor de x que cumpliera con lo reportado por el estudio.

## RESULTADOS

### Búsqueda en la literatura

El número total de artículos identificados en la búsqueda en bases de datos fue de 70. Después de eliminar duplicados, se revisó el título y resumen de 32 estudios, de los cuales se excluyeron 27, por lo que 5 fueron revisados de texto completo y 1 no cumplió con los criterios de elegibilidad (Apéndice B), por lo que 4 estudios fueron seleccionados para el análisis cualitativo (Figura 1).<sup>29-32</sup>

### Análisis cualitativo de los estudios

Los 4 estudios incluidos para la revisión sistemática conformaron un total de 252 participantes, de los cuales todas son mujeres adultas diagnosticadas con melasma de leve a moderado. Tres de los estudios reportan el tipo

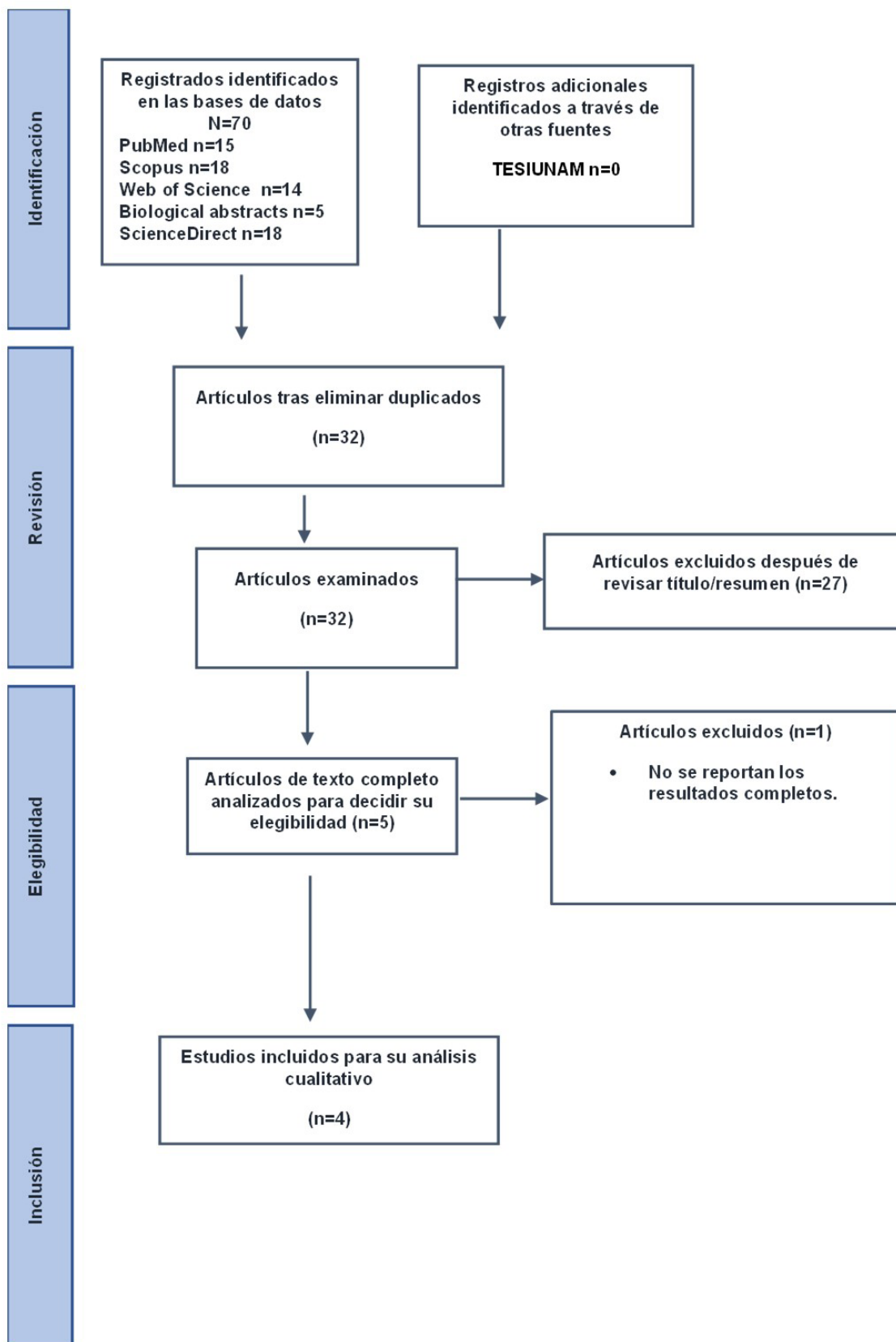


Figura 1. Diagrama de PRISMA selección de estudios incluidos en la revisión sistemática



de piel según Fitzpatrick abarcando pieles del tipo II al V, los estudios se efectuaron en Estados Unidos, Tailandia, Brasil y Alemania. El tiempo de seguimiento para los tratamientos fue de 12 a 24 semanas. Los estudios reportaron medidas de resultado subjetivas validadas como los sistemas de puntuación MASI, mMASI y el cuestionario de la calidad de vida MELASQoL. En todos los estudios se reporta el uso de protector solar de manera rutinaria. Se puede observar que las intervenciones se asignaron por grupo. Dos estudios utilizaron a THI como único activo,<sup>29,32</sup> dos estudios utilizaron a THI en conjunto con ácido hialurónico (AH) o pantenol.<sup>30,31</sup> Los comparadores abarcaron protector solar, HD en diferentes dosis (2 y 4%), vehículo y AH. THI obtuvo una media y desviación estándar para el efecto de  $-2.79 \pm 2.23$  y el comparador obtuvo valores de  $-1.40 \pm 2.25$ . El mayor efecto de THI fue de  $-4.2 \pm 2.4$ , la investigación no especifica la dosis. El mayor efecto para comparador fue de  $-2.3 \pm 1.7$  para vehículo, el menor efecto para comparador fue de  $-0.27 \pm 3.04$  para protector solar.

Se observó un resultado más favorable con THI respecto a utilizar protector solar,<sup>29</sup> HD,<sup>29,31</sup> o vehículo.<sup>32</sup> THI en conjunto con AH produce mejores resultados que AH o THI como único activo.<sup>30</sup> Al evaluar la calidad de vida utilizando MELASQoL se observó una

mayor satisfacción por los pacientes que se trataron con HD.<sup>31</sup> En otro estudio se evaluó calidad de vida utilizando THI o vehículo, ambos obtuvieron resultados favorables, sin embargo, hay mayor satisfacción por los pacientes que se trataron con THI.<sup>32</sup>

La evidencia sugiere una mayor disminución del melasma utilizando THI (Cuadro 1).

La calidad de los estudios que evalúan los tratamientos de melasma, en general, fue de bajo riesgo de sesgo, no obstante, todos presentan un alto riesgo de sesgo es su último ítem debido a que fueron realizados únicamente en mujeres, 2 estudios presentan probable conflicto de interés (Figuras 2 y 3).

### DISCUSIÓN

Los estudios se realizaron en mujeres con fototipo de piel de II al V en 4 países diferentes. De acuerdo con una investigación realizada en 2003 el melasma es frecuente en mujeres hispanas, asiáticas y afroamericanas<sup>33</sup> y en una revisión publicada en 2014, se señala que se presenta en todas las etnias, sin embargo, existe una mayor prevalencia en fenotipos más pigmentados que viven en áreas intertropicales, donde se da una mayor exposición a la radiación UV

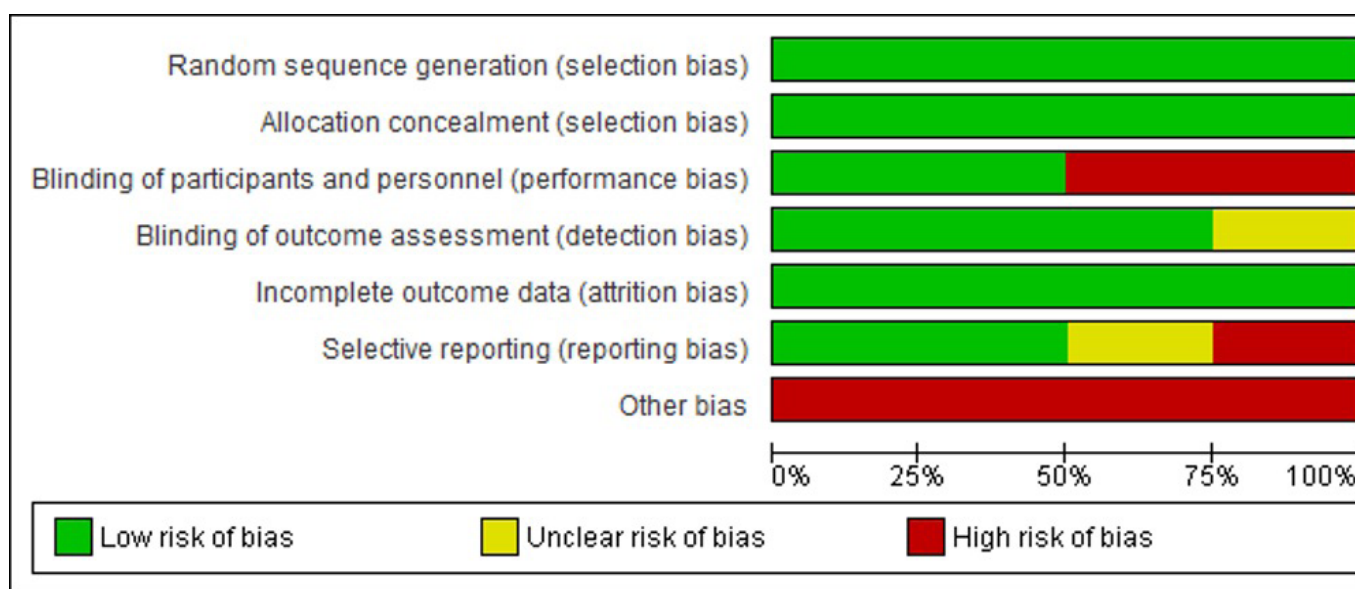


Figura 2. Resumen global de la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad.



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Arrowitz et al. (2019)	+	+	+	?	+	+	-
Disphanurat, Srisantithum. (2021)	+	+	-	+	+	-	-
Lima et al. (2021)	+	+	-	+	+	+	-
Roggenkamp et al. (2021)	+	+	+	+	+	?	-

Figura 3 Determinación del riesgo de sesgo y calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos.

y afecta más fuertemente los tipos de piel III-V, pocas veces se presenta en los extremos de la escala. Por otro lado, se ha señalado que las personas con piel tipo I fallan en producir pigmentación adicional, y los individuos con piel tipo VI la producen al máximo de eficiencia, asimismo, se reporta un pequeño número de casos de melasma en la población europea.<sup>34</sup>

Respecto a la región geográfica y melasma, Estados Unidos de Norteamérica y Alemania no se ubican en el área intertropical, por lo que las condiciones de radiación UV difieren con respecto a Brasil y Tailandia, cuya exposición solar podría influir en los resultados.<sup>29-32</sup>

Al comparar la eficacia del THI tópico vs. otros tratamientos para el control de melasma se observó un mayor efecto con la administración de THI al 0.2% en comparación con el protector solar o sin ningún agente despigmentante, el control con protector solar muestra una mejora en los puntajes de mMASI.<sup>29</sup> En este sentido, de acuerdo con una revisión sistemática

publicada en 2022, en la que se comparó el uso intensivo de un protector solar de amplio espectro, se observó que dicho tratamiento puede prevenir el melasma, disminuir su gravedad asociado o no con agentes despigmentantes y reducir las recaídas.<sup>35</sup> Otra revisión publicada en 2023 establece que las longitudes de onda UV clínicamente relevantes son UVB (290–320 nm) y UVA (320–400 nm), por lo que es necesaria protección de amplio espectro para prevenir los efectos adversos de la radiación UV.<sup>36</sup>

En este sentido, el Factor de Protección Solar (SPF) es una medida del eritema inducido por UV, por lo que denota principalmente protección UVB. Según la *Health Canada* y la FDA, el término "amplio espectro" significa Grado de Protección UVA (PA) con una longitud de onda crítica de al menos 370 nm.<sup>36</sup> De acuerdo con una investigación publicada en 2019, la aplicación de 3 mL de protector solar, tres veces al día con SPF19 y PA +++ (PA alto) después de 12 semanas genera una mejora en el índice de MASI y MELASQoL estadísticamente significativa.<sup>37</sup> Por otro lado, en un estudio se demostró que el uso de THI es útil para la prevención de la hiperpigmentación inducida por radiación UVB, y con la aplicación de productos que lo contienen durante 3 semanas antes de la irradiación se puede lograr un ligero aclaramiento de la piel.<sup>38</sup> La evidencia sugiere que el uso de protector solar de amplio espectro es recomendado para cualquier paciente sometido a tratamiento y mantenimiento postratamiento de melasma y que THI ofrece mejores resultados en la disminución de melasma que el protector solar únicamente.

Las evidencias científicas sugieren un efecto significativamente mayor en la disminución del melasma utilizando THI al 0.2% con respecto a utilizar HD al 2 y 4%.<sup>29,31</sup> Los resultados coinciden con las revisiones sistemáticas realizadas en 2022,<sup>24,25</sup> con resultados semejantes para aclarar el melasma, de igual manera se reporta que HD fue inferior en eficacia comparada con THI al 0.2%. Asimismo, en una revisión sistemática acerca de la eficacia y seguridad de los agentes tópicos en el tratamiento del melasma realizada en 2023 se identifica que la terapia combinada que contiene HD, provoca una mayor incidencia de



irritación de la piel; de manera general los agentes sin HD distintos de la cisteamina mostraron un perfil de seguridad favorable en comparación con todos los agentes que contienen HD.<sup>39</sup>

En otra revisión sistemática realizada en 2020, se observó que HD es el tratamiento más estudiado y a pesar del riesgo potencial de efectos adversos, múltiples estudios han demostrado su excelente perfil de seguridad, HD en terapia combinada demuestra su seguridad en estudios de uso diario hasta por 12 meses,<sup>40</sup> por lo que sigue siendo controversial su indicación para el control del melasma. En este sentido, en una revisión sistemática realizada en 2022, se reporta que la HD es el agente mejor estudiado, con una fuerte recomendación basada en la evidencia, en cuanto a tolerabilidad y efectos adversos los más comunes son dermatitis caracterizada por eritema, sensación de quemazón, prurito y descamación; lo cual se puede observar hasta en un 70% de los pacientes, en su mayoría con dosis de 4% o superiores.<sup>41</sup>

La principal preocupación con el uso a largo plazo de HD es la ocronosis exógena, reportándose casos con esta alteración después de un período de tres meses de uso al 2% en los tipos de piel I a III, en piel IV a V con uso prolongado de concentraciones >5% durante seis meses.<sup>41</sup> La ocronosis exógena es una condición de la piel en la que sustancias extrañas hacen que el ácido homogénístico sea depositado en la dermis, causando hiperpigmentación macular y papular de color azul-negro. Es importante señalar que, en 2006, la FDA propuso prohibir la hidroquinona de venta libre (concentraciones iguales o menores al 2%) debido al riesgo ocronosis exógena entre otros motivos.<sup>42</sup>

Por otro lado, en una revisión sistemática sobre esta alteración asociada a HD realizada en 2022, se identificó que en un alto porcentaje la concentración era desconocida (32.5%), o superior al 4% (35.7%), y se relacionó con concentraciones del 4% o inferiores en el 16.7% y el 15.1% de los pacientes, respectivamente, la mediana de duración del uso fue de 5 años (2 meses a 30 años). El 82.5% de los casos de ocronosis ocurrieron en pacientes que la aplicaron durante más de 1 año, el 71.4% en un periodo mayor de 4 años, se informaron que el 3.2% aplicaron HD durante 3 meses o menos.<sup>43</sup>

En este sentido, en 2020 la Ley de Asistencia, Alivio y Seguridad Económica por el Coronavirus (la ley CARES, por sus siglas en inglés) incluyó importantes reformas para la venta de productos para aclarar la piel que contienen HD sin receta, debido a que la FDA ha recibido denuncias de efectos secundarios graves, como erupciones de la piel, inflamación del rostro y ocronosis, por lo que actualmente los productos para aclarar la piel que la contienen requieren una nueva solicitud como medicamento para poder comercializarse legalmente.<sup>44</sup> De igual manera desde 2001 en la Unión Europea está prohibido el uso de HD como ingrediente en cosméticos, la decisión se basó en los efectos secundarios a medio plazo, principalmente ocronosis exógena y leucodermia en confeti o vitíligo.<sup>45,46</sup>

La evidencia sugiere que THI tiene una eficacia comparable para el tratamiento del melasma con respecto a HD, por lo cual THI se puede considerar como una alternativa para el tratamiento de melasma especialmente para pacientes con contraindicaciones para HD.

THI en conjunto con AH produce mejores resultados que cada uno como único activo.<sup>30,32</sup> De acuerdo con una investigación publicada en 2015 que comparó HD al 4% contra HD al 4% con AH al 0.01%, la formulación con ambos activos en conjunto fue más eficaz y menos irritante por el efecto hidratante y antiinflamatorio de AH.<sup>47</sup> En una revisión publicada en 2020, se establece que el AH de alto peso molecular (> 600 kDa) tiene una permeabilidad muy limitada a través de la piel y permanece principalmente en la superficie de ésta, formando una fina capa protectora de hidratación,<sup>48</sup> la evidencia sugiere que THI con AH es más eficaz en el tratamiento de melasma.

Al evaluar la calidad de vida utilizando MELASQoL se observa una mayor satisfacción por los pacientes que se trataron con HD;<sup>31</sup> sin embargo, en otro estudio se empleó un cuestionario diferente y se observó una mayor satisfacción por los pacientes que se trataron con THI respecto a vehículo.<sup>32</sup> En ambos casos los pacientes reportan una mejora en la percepción de la calidad de vida al utilizar THI. En este sentido un estudio publicado en 2023 establece que el melasma no ha sido clasificado como un trastorno psicoterapéutico ya que los resultados a menudo son

insatisfactorios, los agentes tópicos pueden presentar reacciones adversas; además, se observan recaídas después de suspender el tratamiento, y la calidad de vida no depende únicamente de la gravedad de la enfermedad. Por otro lado, el carácter crónico del melasma podría también influir en el deterioro de la autoestima.<sup>49</sup> Por lo que, la evidencia sugiere que es necesario implementar tratamientos para el melasma seguros y eficientes, y en este trabajo se pudo apreciar que el THI demostró un efecto favorable en la percepción de la calidad de vida, pudiendo considerarse como una opción terapéutica.

Finalmente, las principales limitaciones de este trabajo son los pocos estudios realizados para determinar la eficacia de THI, que todos presentaron un alto riesgo de sesgo en el último ítem (otras fuentes de sesgo) debido a que las participantes fueron únicamente mujeres, dos de los estudios fueron realizados por empleados de Beiersdorf AG, Thiamidol® tiene protección de patente por parte de Beiersdorf, además del limitado número de bases de datos consultadas. Otra limitante es que el protocolo de esta revisión sistemática no fue registrado en PROSPERO.

## CONCLUSIONES

El THI tiene un buen efecto para el control del melasma, por lo que se puede considerar como una alternativa para su tratamiento; especialmente para pacientes con contraindicaciones para HD. El uso de protector solar de amplio espectro es recomendado para cualquier paciente sometido a tratamiento y mantenimiento post-tratamiento de melasma.

## AGRADECIMIENTOS

A Antonio de Jesús García Rodríguez por su apoyo en la selección de los títulos y resúmenes para el desarrollo de la presente revisión sistemática.

Al doctor Víctor Manuel Mendoza Núñez por su asesoría constante, por compartir con sus alumnos su experiencia y conocimiento dando luz a nuestras ideas.

A la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto

PAPIME PE210523, por la asesoría metodológica.

## FINANCIAMIENTO Y CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la investigación, ni presentan ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Arellano I, Ocampo JJ, Rodríguez MA, Silva MA, Estrada L et al. Guías de diagnóstico y manejo de melasma. *Dermatología CMQ*. 2018;16(1):12-23.
2. González N, Robles JC, Ocampo J. Artículo de revisión: hiperpigmentaciones adquiridas. *Dermatología CMQ*. 2017;16(1):50-62.
3. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018; 31(4):461-465. doi: 10.1111/pcmr.12684.
4. Basit H, Godse KV, Al Aboud AM. Melasma. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
5. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(6):648-660. doi: 10.1111/pcmr.12404
6. de Freitas ACP, Rigon RB, Bagatin E, Leonardi GR. Perspectives of topical formulations for melasma. *Int J Dermatol*. 2023;62(2):260-268. doi: 10.1111/ijd.16421.
7. Mercadillo P, Moreno L. Fisiopatología del melasma. *Dermatología CMQ*. 2010; 8 (3):210-217.
8. Rajanala S, Maymone MBC, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatol Online J*. 2019;25(10):13030/qt47b7r28c.
9. Liu W, Chen Q, Xia Y. New Mechanistic Insights of Melasma. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023; 16:429-442. doi: 10.2147/CCID.S396272.

10. Kagha K, Fabi S, Goldman MP. Melasma's impact on quality of life. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(2):184-187. doi: 10.36849/JDD.2020.4663.
11. Espósito MCC, Espósito ACC, Jorge MFS, D'Elia MPB, Miot HA. Depression, anxiety, and self-esteem in women with facial melasma: an-Internet-based survey in Brazil. *Int J Dermatol.* 2021;60(9): e346-e347. doi: 10.1111/ijd.15490.
12. Anderson L, Rodrigues M. Quality of life in a cohort of melasma patients in Australia. *Australas J Dermatol.* 2019;60(2):160-162. doi: 10.1111/ajd.12969.
13. Pandya AG, Hynan LS, Bhore 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.* 2011;64(1):78-83, 83.e1-2. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.051
14. Tay EY, Gan EY, Tan VWD, Lin Z, Liang Y, Lin F, et al. Pilot study of an automated method to determine Melasma Area and Severity Index. *Br J Dermatol.* 2015; 172(6):1535-1540. doi: 10.1111/bjd.13699.
15. Modasia KH, Kaliyadan F. Digital Tools for Assessing Disease Severity in Dermatology. *Indian Dermatol Online J.* 2022 3;13(2):190-198. doi: 10.4103/idoj.idoj\_636\_21.
16. Arellano I, Arias I, Barba J, Elizondo A, García A, Garza E, et al. Melasma: Consenso del grupo mexicano para el estudio de los trastornos pigmentarios. *Dermatología CMQ.* 2007;5(2):112-122.
17. Pandya A, Berneburg M, Ortonne JP, Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma. *Pigmentation Disorders Academy.* *Br J Dermatol.* 2006;156 Suppl 1:21-28. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07590. x.
18. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol.* 2003;149(3):572-577. doi: 11.1046/j.1365-2133.2003.05419. x.
19. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(1):59-66. doi: 10.1016/j.jaad.2006.01.049.
20. Zubair R, Lyons AB, Vellaichamy G, Peacock A, Hamzavi I. What's new in pigmentary disorders. *Dermatol Clin.* 2019;37(2):175-181. doi: 10.1016/j.det.2018.12.008.
21. Cassiano DP, Espósito ACC, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, et al. Update on melasma- Part II: treatment. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(9):1989-2012. doi: 10.1007/s13555-022-00780-4
22. Austin E, Nguyen JK, Jagdeo J. Topical Treatments for Melasma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(11): 1156-1171.
23. Mann T, Gerwat W, Batzer J, Eggers K, Scherner C, Wenck H, et al. Inhibition of human tyrosinase requires molecular motifs distinctively different from mushroom tyrosinase. *J Invest Dermatol.* 2018;138(7):1601-1608. doi: 10.1016/j.jid.2018.01.019.
24. Pennitz A, Kinberger M, Avila Valle G, Passeron T, Nast A, Werner RN. Self-applied topical interventions for melasma: a systematic review and meta-analysis of data from randomized, investigator-blinded clinical trials. *Br J Dermatol.* 2022;187(3):309-317. doi: 10.1111/bjd.21244.
25. Neagu N, Conforti C, Agozzino M, Marangi GF, Morariu SH, Pellacani G, et al. Melasma treatment: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(4):1816-1837. doi: 10.1080/09546634.2021.1914313.
26. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135(11):507-511. doi: 10.1016/j.medcli.2010.01.015.
27. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al (Eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

28. Higgins JPT, Li T, Deeks JJ (editors). Choosing effect measures and computing estimates of effect. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, (Eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). London: Cochrane; 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
29. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective tyrosinase inhibition by thiamidol results in significant improvement of mild to moderate melasma. *J Invest Dermatol*. 2019;139(8):1691-1698.e6. doi: 10.1016/j.jid.2019.02.013.
30. Disphanurat W, Srisantithum B. Efficacy and safety of 0.15% isobutylamido thiazolyl resorcinol combined with hyaluronic acid vs 0.15% isobutylamido thiazolyl resorcinol or hyaluronic acid alone in melasma treatment: A randomized evaluator-blind trial. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(11):3563-3572. doi: 10.1111/jocd.14031.
31. Lima PB, Dias JAF, Cassiano DP, Esposito ACC, Miot LDB, Bagatin E, et al. Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: an evaluator-blinded, randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):1881-1887. doi: 10.1111/jdv.17344.
32. Roggenkamp D, Sammain A, Fürstenau M, Kausch M, Passeron T, Kolbe L. Thiamidol® in moderate-to-severe melasma: 24-week, randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical study with subsequent regression phase. *J Dermatol*. 2021;48(12):1871-1876. doi: 10.1111/1346-8138.16080.
33. Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in ethnic populations. *Dermatol Clin*. 2003;21(4):601-7. doi: 10.1016/s0733-8635(03)00075-5.
34. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):771-782. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143063.
35. Morgado-Carrasco D, Piquero-Casals J, Granger C, Trullàs C, Passeron T. Melasma: The need for tailored photoprotection to improve clinical outcomes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022;38(6):515-521. doi: 10.1111/phpp.12783.
36. McDonald KA, Lytvyn Y, Mufti A, Chan AW, Rosen CF. Review on photoprotection: a clinician's guide to the ingredients, characteristics, adverse effects, and disease-specific benefits of chemical and physical sunscreen compounds. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(4):735-749. doi: 10.1007/s00403-022-02483-4.
37. Sarkar R, Ghunawat S, Narang I, Verma S, Garg VK, Dua R. Role of broad-spectrum sunscreen alone in the improvement of melasma area severity index (MASI) and Melasma Quality of Life Index in melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(4):1066-1073. doi: 10.1111/jocd.12911.
38. Vachiramou V, Kositkuljorn C, Leerunyakul K, Chanprapaph K. Isobutylamido thiazolyl resorcinol for prevention of UVB-induced hyperpigmentation. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(3):987-992. doi: 10.1111/jocd.13615.
39. Chang YF, Lee TL, Oyerinde O, Desai SR, Aljabban A, Bay CP, et al. Efficacy and safety of topical agents in the treatment of melasma: What's evidence? A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(4):1168-1176. doi: 10.1111/jocd.15566.
40. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(2):173-225. doi: 10.1007/s40257-019-00488-w.
41. González-Molina V, Martí-Pineda A, González N. Topical Treatments for Melasma and Their Mechanism of Action. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(5):19-28.
42. Levitt J. The safety of hydroquinone: a dermatologist's response to the 2006 Federal Register. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):854-72. doi: 10.1016/j.jaad.2007.02.020.
43. Ishack S, Lipner SR. Exogenous ochronosis associated with hydroquinone: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2022;61(6):675-684. doi: 10.1111/ijd.15878.





44. Charoo NA. Hyperpigmentation: Looking beyond hydroquinone. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(10):4133-4145. doi: 10.1111/jocd.14746.
45. Westerhof W, Kooyers TJ. Hydroquinone and its analogues in dermatology - a potential health risk. *J Cosmet Dermatol.* 2005;4(2):55-59. doi: 10.1111/j.1473-2165.2005.40202. x.
46. Austin E, Nguyen JK, Jagdeo J. Topical Treatments for Melasma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(11): S1545961619P1156X.
47. Ibrahim ZA, Gheida SF, El Maghraby GM, Farag ZE. Evaluation of the efficacy and safety of combinations of hydroquinone, glycolic acid, and hyaluronic acid in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14(2):113-123. doi: 10.1111/jocd.12143.
48. Zhu J, Tang X, Jia Y, Ho CT, Huang Q. Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical/transdermal delivery - A review. *Int J Pharm.* 2020 30; 578:119127. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119127.
49. Platsidaki E, Efstathiou V, Markantoni V, Kouris A, Kontochristopoulos G ,et al. Self-Esteem, Depression, Anxiety and Quality of Life in Patients with Melasma Living in a Sunny Mediterranean Area: Results from a Prospective Cross-Sectional Study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(5):1127-1136. doi: 10.1007/s13555-023-00915-1.
50. Philipp-Dormston WG, Vila Echagüe A, Pérez Damonte SH, Riedel J, Filbry A, Warnke K, et al. Thiamidol containing treatment regimens in facial hyperpigmentation: An international multi-centre approach consisting of a double-blind, controlled, split-face study and of an open-label, real-world study. *Int J Cosmet Sci.* 2020;42(4):377-387. doi: 10.1111/ics.12626.



**Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009**

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	1
<b>RESUMEN</b>			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	2-3
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	4-6
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	6
<b>MÉTODOS</b>			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	NO
Criterios de admisibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	6-7
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	6
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	6-7



**Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009**

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
<b>TÍTULO</b>			
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	7
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	8
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	6
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	8
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, coeficiente de riesgos, diferencia de medias).	8
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I <sup>2</sup> ) para cada metaanálisis.	8-9
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	8
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	NO
<b>RESULTADOS</b>			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	24

**Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009**

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	27-29
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	26
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot.	NO
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	NO
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	25
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	NO
<b>DISCUSIÓN</b>			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	9-11
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	15-16
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	11-16
<b>FINANCIAMIENTO</b>			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	16

El número de las páginas corresponde al manuscrito original antes del diseño editorial



## Apéndice B. Estudios revisados de texto completo excluidos.

Referencia	Razón de exclusión
<p>1. Philipp-Dormston WG, Vila Echagüe A, Pérez Damonte SH, Riedel J, Filbry A, Warnke K, Lofrano C, et al. Thiamidol containing treatment regimens in facial hyperpigmentation: An international multi-centre approach consisting of a double-blind, controlled, split-face study and of an open-label, real-world study. <i>Int J Cosmet Sci.</i> 2020 ;42(4):377-387. doi: 10.1111/ics.12626.</p>	<p>El artículo reporta el efecto en la disminución del melasma, no reporta los valores basales antes del tratamiento.</p>