



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

REVISIÓN SISTEMÁTICA

**LÁSER Q-SWITCHED EN EL MANEJO DE OCRONOSIS EXÓGENA: REVISIÓN
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**Q - SWITCHED LASER IN THE MANAGEMENT OF EXOGENOUS
OCHRONOSIS: SYSTEMATIC REVIEW OF LITERATURE**

VIVIANA ANDREA PERICO HURTADO M.D.

DIANA LUCIA CADENA VANEGAS M.D.

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA ESTÉTICA
BOGOTÁ 2016**

**REVISIÓN SISTÉMICA:
LÁSER Q-SWITCHED EN EL MANEJO DE OCHRONOSIS EXÓGENA: REVISIÓN
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

**Q - SWITCHED LASER IN THE MANAGEMENT OF EXOGENOUS
OCHRONOSIS: SYSTEMATIC REVIEW OF LITERATURE**

Trabajo de grado, Especialización en Medicina Estética

VIVIANA ANDREA PERICO HURTADO M.D.

DIANA LUCIA CADENA VANEGAS M.D.

ASESORES

DRA. CLAUDIA BERNAL

DRA. ANA MARÍA BARRAGÁN

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA ESTÉTICA
BOGOTÁ 2016**

Autores:

Viviana Andrea Perico Hurtado M.D.

Médico residente medicina estética, universidad del rosario.

Mail: vivianaandrea55@hotmail.com

Diana Lucia Cadena Vanegas MD.

Médico residente medicina estética, universidad del rosario.

Mail: dianaluciacadenamd@gmail.com

AGRADECIMIENTOS

A Dorita y Rodolfo por el apoyo y comprensión durante estos años de aprendizaje y esfuerzo.

Diana y Viviana

TABLA DE CONTENIDO

Contenido

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
1. PROPÓSITO	9
2. INTRODUCCION.....	10
2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
2.2 JUSTIFICACIÓN	14
3. MARCO TEÓRICO.....	15
4. OBJETIVOS	19
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	19
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
5. METODOLOGIA	20
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	20
5.2 MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ARTÍCULOS	20
5.2.1 <i>Diseño metodológico</i>	20
5.2.2 <i>Estrategia de búsqueda</i>	21
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	21
5.3.1 <i>Criterios de inclusión</i>	21
5.3.2 <i>Criterios de exclusión</i>	21
5.4 CONTROL DE SESGOS	22
5.5 RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	22
5.5.1 <i>Tipo de intervención</i>	22
5.5.2 <i>Plan de análisis</i>	22
5.6 EVALUACIÓN DE CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS	22
5.7 DESCRIPCIÓN DE PROCESO DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	28
5.7.1 <i>Descriptores médicos</i>	28
5.8 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	28
6. RESULTADOS	30
6.1 BÚSQUEDA E IDENTIFICACIÓN CIENTÍFICA	30
6.2 IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS	31
6.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD	31
6.4 ARTÍCULOS EXCLUIDOS.....	34
6.5 SÍNTESIS DE LOS DATOS	34
6.5.1 <i>Antecedentes relacionados con la OE</i>	34
6.5.2 <i>Parámetros dosimétricos por publicación</i>	35
7. DISCUSIÓN	38
8. CONCLUSION.....	40
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	41

10. CRONOGRAMA.....	42
BIBLIOGRAFIA	43
ANEXOS	46
ANEXO A - CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE ARTICULOS.....	47

RESUMEN

Antecedentes: La ocronosis Exógena (OE) es una enfermedad subdiagnosticada y de difícil manejo (1). El láser Q-Switched (QS) surge como una alternativa para el tratamiento de esta (2).

Objetivo: Describir las características de los pacientes, del láser QS y los desenlaces en el tratamiento de OE.

Métodos: Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases PubMed, Embase, PMC, Scielo, Elsevier, BMJ Case Reports, Journal of Medical Case Reports, Cases Journal e International Medical Case Reports Journal, desde enero del 2000 a marzo del 2016, pacientes con ocronosis exógena, 18 a 70 años, tratados con láser QS. Los artículos fueron evaluados mediante la herramienta de evaluación de validez y valor educativo de reportes de caso descrito por Pierson (3).

Resultados: Se encontraron 256 artículos, 63 fueron seleccionados: 28 repetidos y 31 no cumplieron criterios de inclusión. Se escogieron 4 artículos que reportan 12 casos de pacientes con ocronosis exógena diagnosticada mediante estudio histopatológico y tratada con láser QS.

Discusión: Hay poca experiencia con el láser QS en OE. En la práctica clínica se usa para tatuajes y patologías pigmentarias dérmicas con resultados satisfactorios. El pigmento dérmico en OE y la corta duración de pulso de láser QS, podrían ser el pilar de tratamiento para OE.

Conclusión: El láser QS puede ser útil para el tratamiento en OE, con nivel de evidencia 3 y grado de recomendación D. Se sugiere realizar estudios clínicos con mayor grado de evidencia.

Palabras clave: ocronosis exógena, melasma, hiperpigmentación, laser Q-switched, hidroquinona.

ABSTRACT

Background: Exogenous Ochronosis (OE) is an underdiagnosed and difficult to treat condition (1). The Q-switched (QS) laser is an alternative for the treatment of this disease (2).

Objective: To describe the patient's characteristics and the QS laser features and subsequent outcomes after the use of this type of laser in the treatment of exogenous ochronosis.

Methods: We conducted a structured search in PubMed, Embase, PMC, Scielo, Elsevier, BMJ Case Reports, Journal of Medical Case Reports, Cases Journal and International Medical Case Reports Journal, from January 2000 to March 2016, exogenous ochronosis patients, between 18 to 70 years old, treated with laser QS. The articles were evaluated by the assessment tool validity and educational value of case reports described by Pierson (3).

Results: 256 items found, after evaluation of the summary 63 articles were selected, 28 were duplicated, and 31 were excluded for not meeting inclusion criteria. 4 articles reporting 12 cases of patients with exogenous ochronosis diagnosed by histopathology and treated with laser QS were selected.

Discussion: There is little experience with laser QS en OE. In clinical practice used for tattoos and dermal pigmentary diseases with satisfactory results. The dermal pigment OE and short laser pulse duration QS could be the mainstay of treatment for OE.

Conclusion: The use of QS laser can be useful for the management of patients with OE, level of evidence 3 and grade of recommendation D. It is suggested to perform clinical studies with greater evidence.

Keywords: exogenous ochronosis, melasma, hyperpigmentation, Q-switched laser, hydroquinone.

1. PROPÓSITO

Por medio de una revisión sistemática de la literatura se busca aumentar el conocimiento en relación a las características de presentación y potenciales factores asociados al desenlace exitoso posterior al uso del láser Q-switched como alternativa de tratamiento de la ocrónosis exógena

2. INTRODUCCION

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ocronosis exógena es una entidad que se caracteriza por el depósito microscópico de pigmento color ocre secundario a la acumulación de ácido homogentísico polimerizado (HGA; ácido 2,5-dihidroxifenilacético) en la dermis (1). Este acúmulo genera una tonalidad negro-azulada a la piel y se presenta como una hiperpigmentación asintomática de la cara y con menos frecuencia en cuello, espalda y extremidades tanto en hombres como en mujeres (4). La ocronosis exógena se produce como consecuencia de la aplicación tópica de hidroquinona, fenol, resorcinol, mercurio, ácido pícrico, o la administración oral de medicamentos antipalúdicos (4)(5)(6). Sin embargo, es más frecuente desarrollar esta condición posterior al uso de hidroquinona. Los primeros reportes de esta relación fueron hechos por Findlay en 1975 en Sudáfrica en una serie de casos, aunque previamente había habido algunas alusiones a la ocronosis exógena (1)(7). Los reportes existentes alrededor de 1912 hacían referencia a la aplicación de fenoles (2). La incidencia exacta de esta enfermedad no se conoce (4), se ha descrito que la ocronosis exógena ha sido encontrada entre el 28% al 35% de la población de raza negra (8). El Dr Jacob Levitt, realizó una revisión reportando 22 casos de ocronosis exógena en USA durante los años 50 posterior al seguimiento de 10.000 sujetos expuestos a hidroquinona, la mayoría de los casos (21 casos) se reportó uso de hidroquinona en concentraciones del 1% y 2 % mientras el caso restante estuvo expuesto a una concentración de hidroquinona de 4% (9).

Dentro de las series de casos, la que llama más la atención por el gran número de pacientes afectados es la que describe 789 casos de ocronosis exógena en el mundo, de los cuales 756 fueron reportados en África, 22 en los Estados Unidos, 8 en Europa, 2 en Puerto Rico y 1 en la India durante el periodo comprendido desde 1966 hasta el año 2006 (10). La importancia de este reporte radica en el antecedente de uso de hidroquinona aunque no se hizo referencia a la concentración de utilizada ni al tiempo de uso del medicamento así como a la frecuencia de aplicación (11). En los 756 casos Africanos, solo en 116 casos se conoció la concentración de hidroquinona usada y en el 85% de ellos no fue posible identificar los ingredientes de las cremas a las que fueron expuestos los pacientes (6). Por otra parte, el reporte de Tan y colaboradores presenta 13 casos de ocronosis exógena en pacientes fototipo III-IV con melasma tratados con

hidroquinona a concentraciones de 4% por un periodo mínimo de 2 años (12). Contrario a los reportes previos, el doctor Tsz Wah Tse socializó su experiencia en el manejo de más de 1000 pacientes tratados con hidroquinona a concentraciones de 4% durante un periodo de 3 meses sin ningún reporte de ocronosis exógena. A diferencia de los reportes anteriores el autor refiere que esta complicación es posible evitarla tras el seguimiento adecuado del paciente, sin embargo, no se describe claramente el seguimiento y las conductas adoptadas para cada paciente de su reporte (11).

Durante el año de 1998, la FDA realizó una encuesta a dermatólogos miembros de la academia americana de dermatología quienes informaron haber diagnosticado uno o más casos, alcanzando a reunir información hasta de 512 casos de ocronosis exógena, sin embargo no se reportaron detalles del tipo de población incluida (1). En Latinoamérica, es incierta la frecuencia de presentación de la condición y el número de publicaciones es exiguo (13). Los pocos reportes existentes dan cuenta una mujer mexicano-americana así como a un reporte de casos en Brasil, y un caso en Guatemala (10)(13)(14). Todos los casos guardan similitud con el antecedente de uso de hidroquinona para el manejo de melasma. Hasta donde conocen los investigadores, no se recuperaron artículos para la población colombiana. En su lugar, un reporte de caso de una mujer colombiana tratada en Estados Unidos permitiendo a los autores concluir que la ocronosis es subdiagnóstica y este déficit conduce a mayor administración de hidroquinona favoreciendo el desarrollo de esta condición en la población colombiana (15)(16).

El antecedente más importante para el desarrollo de ocronosis es el melasma. Como predecesor del desarrollo de ocronosis exógena, es más prevalente en fototipo Fitzpatrick tipo IV-VI y en razas Hispánica, Asiática, India, Pakistaní, Mediterránea y Afro-Americana(17). En América es más común en Hispano-Americanos y Brasileños quienes están expuestos a una alta intensidad de radiación UV (18) (19). La etiología del melasma no se conoce por completo, pero se ha asociado a factores genéticos, hormonales y exposición a rayos UV, en mujeres en embarazo se reporta una prevalencia de 50-70%. Ortonne y colaboradores, realizaron una encuesta multicéntrica en mujeres de 9 países, donde encontraron una asociación de fototipos III, IV y una afección mayor en Afroamericanos con historia familiar positiva de melasma (17). Debido al alto porcentaje de melasma en algunas zonas geográficas, el uso de cremas despigmentantes con diferentes concentraciones de hidroquinona, aumenta el riesgo del desarrollo de ocronosis exógena, se suma como agravante de la situación, la falta de diferenciación de las etapas tempranas de la ocronosis

exógena debido a las similitudes de presentación clínica entre las dos condiciones (4).

La aplicación tópica de despigmentantes, a concentraciones altas, la falta de regulación farmacéutica y supervisión médica, generan que este producto genere consecuencias para la salud de la población (9). Es frecuente en la población del trópico el uso indiscriminado de productos tópicos que contienen hidroquinona, agravando el impacto psicológico y emocional negativo que produce el melasma en la población. En el 2006, la US Food and Drug Administration FDA se pronunció al respecto a través de un registro federal: “Cuándo el beneficio parece bajo, y el uso de un fármaco para un objetivo en una población sana, los riesgos deben ser mínimos. El único beneficio previsto sería el blanqueamiento de la piel”, concluyendo “No hay ningún beneficio para la salud física que justificaría que la hidroquinona siga comercializándose” (9).

Posiblemente asociado a que en la práctica clínica la ocronosis es subdiagnosticada con frecuencia su tratamiento ha sido poco explorado. La literatura al respecto presenta evidencia de algunas opciones de tratamiento pero con reporte de eficacia variable (5). El uso de ácido retinoico, bloqueador solar, o una combinación de estos resulta de ayuda para algunos pacientes, esto pues contiene resorcinol en combinación con hidroquinona o el uso de hidroquinona en una loción hidroalcohólico. Así mismo, en el estudio desarrollado por Levin y Maibach (2001), se asegura que otros tratamientos tópicos como el ácido tricloroacético resulta inefectivo (mas no se da una explicación de dicho resultado) y los corticoides de baja potencia producen resultados con eficacia variable. También, se encuentran en la literatura reportes de casos clínicos de ocronosis exógena manejados con dermoabrasión, crioterapia, luz pulsada intensa (IPL), láser de CO₂ o combinaciones, siendo estos efectivos en algunos pacientes, sin embargo también se han descrito efectos adversos como la hiperpigmentación postinflamatoria (6). Castro y colaboradores. Reportaron el caso de una paciente de 48 años con antecedente de uso de hidroquinona al 4% durante 2 años, a quien se le realizaron tres sesiones de IPL con mejoría subjetiva evaluando la percepción de la paciente y los investigadores (15).

Con la introducción de sistemas lumínicos se sugirió el láser Q-switched como alternativa en el manejo de la ocronosis (20). El principio de fototermólisis selectiva es el mecanismo de acción de estos, la cual implica la destrucción target del pigmento por la absorción selectiva de la longitud de onda y una duración de pulso más corta que el tiempo de relajación térmica (el tiempo que necesita la estructura para disminuir su temperatura a la mitad a la cual fue calentada), esto resulta en un daño mínimo de la epidermis, dermis y anexos de piel y una

destrucción selectiva del pigmento, el cual actúa como cromóforo del láser (21). La técnica del Q-Switched genera pulsos láser en nanosegundos y picosegundos, produciendo una mayor liberación de energía en un corto tiempo con una posterior reacción de blanqueamiento secundaria a una destrucción fototérmica y fotoquímica por la ruptura de moléculas de pigmento (melanosomas, pigmento de tatuajes), ó fotoacústica por fractura de moléculas por ondas de presión u ondas acústicas (22). Los tipos de láser Q-Switched que se encuentran en la literatura descritos para el manejo de ocronosis exógena son el Ruby con una longitud de onda de 694 nm, Alexandrita con una longitud de onda de 755 nm, y NdYAG (acrónimo del inglés neodymium-doped yttrium aluminium garnet) con una longitud de onda de 1064 nm (6).

Kramer K, y colaboradores realizan un reporte de caso de una mujer hispánica fototipo V con diagnóstico de ocronosis exógena secundaria al uso de hidroquinona al 2% con diversos tratamientos tópicos sin resultado, a la cual se le realiza una sesión de laser Q-Switched Ruby 694 nm, 7/cm² y spot 5mm, con disminución clínica del pigmento. Belles y Alster reportan dos casos clínicos tratados con el láser Q-Switched Alexandrita de 755 nm, quienes recibieron entre 4-6 sesiones con fluencias promedio 6.9 J/cm² y 7.8J/cm² con reporte de disminución de pigmento dérmico a nivel histológico. El uso de laser de Q-Switched Ruby (694 nm), reportado por Kramer K, y Q-Switched Alexandrita (755 nm) mostro resultados positivos en aclaramiento de la ocronosis; sin embargo, su uso en fototipos altos es controvertido, ya que no solo generaría efectos en la dermis, sino también la epidermis, produciendo más frecuentemente efectos adversos (23) (24).

El tratamiento con láser Q Switched Nd YAG, ha sido usado en melasma refractario a tratamiento tópico y pigmentación dérmica como nevus de Ota y nevus de Hori, en los cuales se obtuvieron excelentes resultados con dos pacientes con estadios II y III de ocronosis exógena. Así mismo, se resalta el hecho de que este tratamiento resulta presentar mayor eficacia en etapas avanzadas, en los cuales las máculas hiperpigmentadas pueden estar muy marcadas y conformadores de elementos desfigurantes cosméticamente. Este tipo de láser tiene una longitud de onda que puede penetrar profundamente y tiene como target los pigmentos a nivel dérmico, sin generar inflamación o daño a nivel epidérmico, en todos los fototipos de piel (20). Este tipo de herramienta al ser usado con bajas fluencias entre 1-4 J/cm² ha mostrado ser efectivo en este tipo de patología (25)(25). En la actualidad, han surgido casos clínicos y reportes de casos del tratamiento de QS Nd:YAG en ocronosis, ya que ambas patologías coinciden en alteraciones pigmentarias a nivel dérmico (20).

La ocronosis exógena es una entidad con incidencia desconocida, no reportada, hechos que dificultan su diagnóstico y tratamiento temprano y adecuado (4). En la actualidad, no se cuenta con un protocolo de manejo para esta patología, por lo cual una revisión sistemática de la literatura acerca de las características de los pacientes y del láser Q Switched Nd YAG en el tratamiento de la ocronosis exógena.

2.2 JUSTIFICACIÓN

La ocronosis exógena, es una entidad de difícil manejo y subdiagnosticada (1) (6). Durante varias décadas se ha descrito su relación con el uso tópico de hidroquinona, aunque también se ha relacionado con la aplicación de fenol, resorcinol y otros agentes (9). La causa más frecuente ha sido el antecedente del uso de hidroquinona para pacientes con melasma, las estadísticas confirman que por lo menos 6 millones de mujeres Americanas padecen melasma epidérmico, dérmico o mixtos. Los fototipos Fitzpatrick II-IV son más susceptibles a padecer el melasma, ya que viven cerca de la línea del Ecuador, y su protocolo de manejo se basa en combinación de despigmentantes como la hidroquinona, corticoide y retinoides tópicos durante varios meses de tratamiento, por lo cual, este tipo de pacientes con melasma, son susceptibles a la aparición de ocronosis como resultado de un efecto adverso al uso de hidroquinona (25).

En la literatura se han reportado diversos manejos para la ocronosis, obteniendo diversos resultados, en la mayoría de casos con reporte de hiperpigmentación postinflamatoria secundaria. Posteriormente, se inició el uso de diversos dispositivos de luz entre ellos diferentes laser en búsqueda de una herramienta más práctica, y buscando mejores resultados que con otros tratamientos. El láser Q-Switched Nd YAG ha sido usado ampliamente para lesiones pigmentarias dérmicas como nevus de Ota, nevus de Ori, melasma dérmico y para patologías con acumulación de pigmentos dérmicos como los tatuajes, con resultados satisfactorios con reporte de pocos efectos adversos, al actuar directamente en el melanosoma dérmico, sin generar inflamación o daño epidérmico, teóricamente, sus resultados serían el de un porcentaje significativo de aclaramiento (25). Existen, en la literatura, series de casos clínicos con este tipo de láser, con resultados exitosos, pero en la práctica clínica no existe un protocolo establecido que genere mejores resultados y durante nuestra práctica clínica observamos en aumento la consulta de pacientes con melasma que al realizar el diagnóstico clínico y fisiopatológico el resultado es ocronosis exógena.

Al realizar una búsqueda en diversas bases de datos, no se encuentra una revisión sistemática que recopile la mejor evidencia posible acerca del uso del láser Q-Switched en el manejo de ocronosis exógena.

3. MARCO TEÓRICO

El término ocronosis fue definido por Virchow en 1866 y se refiere a acumulaciones de pigmento café-amarillo a coloración ocre-negro azulada localizadas en tejido conectivo de pacientes con alcaptonuria (1). Se encuentran dos tipos de ocronosis: la endógena y exógena. La ocronosis endógena ó alcaptonuria, se refiere a una enfermedad autosómica recesiva, que genera un déficit de la enzima oxidasa del ácido homogentísico. La ocronosis exógena, que es a la que nos referiremos, se caracteriza clínicamente por un aumento de grosor y pigmento oscuro en la piel, sin tener un componente hereditario y sin presentar complicaciones sistémicas, su causa se ha relacionado a la aplicación tópica de diversos fármacos como: hidroquinona, resorcinol, fenol, mercurio, ácido pícrico o la administración oral de medicamentos antipalúdicos. La relación causal más fuerte es el uso de hidroquinona, no necesariamente a concentraciones altas, ya que, se han descrito casos con concentraciones tópicas desde el 2%, generalmente las lesiones aparecen luego de 3 o más años del uso de hidroquinona, sin embargo, hay casos reportados desde el mes de su uso (9)(26).

Aunque la patogénesis no está clara, Findlay, Morrison, cols, proponen una teoría en la cual, explican una unión y polimerización de fenoles en las fibras elásticas en la dermis. En 1983, Cullison, Abele y O Quinn, creían que la hidroquinona se oxidaba a quinina, y esta formaba indoles hidrolizados similares a los precursores de melanina. Engasser en 1984, muestra otra hipótesis basada en la producción de un estímulo al melanocito a producir más melanina generado por altas concentraciones de hidroquinona. Posteriormente, en 1985, Penneys postula una teoría, siendo la más aceptada en la actualidad, donde indica que la causa de la hiperpigmentación es la inhibición de la oxidasa del ácido homogentísico a nivel de la dermis papilar, causado por la hidroquinona, generando una acumulación del ácido homogentísico, el cual se polimeriza formando el pigmento ocre característico de esta patología (1)(27).

Clínicamente se presenta como máculas hiperpigmentadas marrón-gris o negro-azulado, asintomática, patrón simétrico, en zonas fotoexpuestas o en los sitios de contacto, principalmente en cara, cuello, espalda y superficies extensoras de las extremidades, que aparece posterior al uso prolongado de hidroquinona

generalmente mayor a 6 meses o incluso en tiempos menores a concentraciones elevadas (2).

Dogliotti, dermatólogo surafricano en 1979, clasificó la ocronosis exógena en tres fases clínicas, como aparece en la tabla 1 (1)(20).

Tabla 1. Clasificación de la Ocronosis Exógena

Fase I	Eritema y pigmentación leve
Fase II	Hiperpigmentación, milium coloide negro y atrofia cutánea escasa.
Fase III	Igual a fase II asociado a lesiones papulares y nodulares.

La clasificación descrita sigue vigente, sin embargo las lesiones observadas en la fase III son de dos tipos: Las lesiones de aparición temprana muestran una inflamación característica y las de mayor duración son bien circunscritas, elevadas, induradas y de color marrón(28).

Dentro de los factores que se han descrito asociados al desarrollo de la ocronosis exógena incluyen fototipos altos según escala de Fitzpatrick, protección solar inadecuada, irritación en la piel, fricción vigorosa y el uso de hidroquinona en concentraciones superiores al 3% durante un período mayor de seis meses, aunque ha habido informes de casos con el uso de concentraciones al 2% y durante menos de seis meses (2).

El diagnóstico de esta entidad se puede realizar mediante una historia clínica adecuada que descarte síntomas sistémicos, con lo cual se excluye el diagnóstico de ocronosis endógena, que incluya y resalte el antecedente del uso de fármacos como la hidroquinona y otros mencionados anteriormente, haciendo énfasis en la dosis y tiempo de aplicación (12)(28). Adicionalmente mediante el examen físico detallado y encaminado a especificar semiológicamente la lesión presentada por el paciente. En pacientes en fase I es difícil realizar este diagnóstico clínico ya que se manifiesta igual al melasma dérmico de difícil manejo. Por lo anterior se pueden presentar confusiones y subdiagnóstico de la ocronosis exógena por desconocimiento de esta patología (29).

Métodos diagnósticos no invasivos como la lámpara de Wood ha demostrado ser de poca utilidad. Esta herramienta diagnóstica no permite diferenciar entre ocronosis exógena y melasma, entidades que generalmente coexisten en un

mismo paciente(29). También se ha usado la dermatoscopia como método diagnóstico identificando acentuación de la textura normal de la piel, zonas amorfas hiperpigmentadas color marrón y algunas aperturas foliculares borradas por puntos blancos, pero se documenta el mismo inconveniente que la lámpara de Wood principalmente en etapas tempranas de la enfermedad (26).

El diagnóstico se confirma histológicamente por pigmentación, elastosis solar, la presencia de fibras color ocre en forma de banana en la dermis papilar y se puede evidenciar también degeneración de colágeno, en fase III se evidencian mediadores inflamatorios como células multinucleadas gigantes, células plasmáticas, células epiteloides e histiocitos (2)(4)(26).

El tratamiento de la ocronosis exógena aún no se encuentra definido (2). Dentro las recomendaciones se incluyen discontinuar el uso de productos tópicos que contengan los elementos descritos (1), se recomienda también uso de protector solar de amplio espectro (6). El ácido retinoico produjo algunos resultados positivos pero aumentó la incidencia de hiperpigmentación postinflamatoria secundaria a su aplicación (1). El manejo con luz pulsada intensa se encuentra reportado por Castro Ayarza y colaboradores, quienes describen el manejo de dos mujeres Colombianas con diagnóstico confirmado por histopatología, con biopsia, a las cuales se les realizó manejo con luz pulsada intensa 3 sesiones, una mensual, filtro de 690 nm, spot 8 x 25 mm, y fluencia de 30 J/cm², 2 pases, la evaluación fue subjetiva y por medio de fotografías, donde reportan los autores un aclaramiento de las máculas de láser para el tratamiento ocronosis exógena (15).

La doctora Chaptini y colaboradores, reporta un caso clínico de ocronosis endógena en nariz y mejillas manejado satisfactoriamente con láser Erbio:YAG 2940-nm ablativo. Inicialmente, realizan un test comparando el modo ablativo estándar y fraccionado ablativo obteniendo excelentes resultados con el primero por lo que realizan dos meses después el tratamiento definitivo de áreas hiperpigmentadas con el modo ablativo estándar (tamaño escáner 3, 100 micras de ablación, sin coagulación, seis pases). Hacen un seguimiento a los dos meses encontrando remisión de la mayor parte de pigmento por lo cual realizan una nueva sesión tratando la cara completa. Reportan excelentes resultados a los 4 meses de seguimiento, a pesar de tratarse de una paciente con ocronosis secundaria (12). Adicionalmente, el doctor Jain reporta un caso de ocronosis exógena en un hindú a quien aconseja manejo con láser Erbio:YAG fraccionado, pero no justifica el uso de este ni los resultados obtenidos (30).

El primer reporte de tratamiento con sistemas lumínicos para ocronosis exógena fue realizado por Kramer y colaboradores, en el año 2000, quienes describen el

manejo de láser QS Ruby 694 nm en una mujer hispana, con diagnóstico clínico sin confirmación histológica, fototipo V, única sesión con fluencia 7 J/cm², spot 5 mm, indicando mejoría subjetiva según los autores (23). En el 2004, se publica un reporte de dos casos, mujeres, origen Africano y Americano, con diagnóstico histológico de depósitos patognomónicos de ocronosis exógena, tratamiento de 2 sesiones bimensual y 4 sesiones mensuales, respectivamente, de láser QS Alexandrita 755 nm, fluencia 6-9 J/cm², spot 3 mm, con una evaluación por biopsia confirmatoria por la ausencia de depósitos residuales de pigmento o la evidencia de fibrosis o disrupción epitelial, en ambos casos clínicos (24).

En el 2013, se publican dos artículos con el uso del láser QS Nd:YAG 1064 nm, el primero de ellos, combinan el uso de laser CO₂ concomitante al QS Nd:YAG, donde reportan tres mujeres, fototipo III - V, con diagnóstico clínico y confirmatorio por biopsia, a quienes realizaron 4 sesiones mensuales de QS Nd:YAG 1064 nm, fluencia 1.9-2.2 J/cm², con múltiples pases, donde en la tercera sesión adicionaron inmediato el uso de CO₂ fraccionado, la efectividad del tratamiento se valoró por medio de fotografías, antes e inmediatamente después de la 3 y 4 sesión, con aclaramiento de las máculas hiperpigmentadas (31). Otro de estos estudios en mención, reporta 6 pacientes de origen chino, en quienes se realiza diagnóstico clínico por medio de la escala de Dogglioti de ocronosis exógena y se maneja con QS Nd:YAG 1064 nm, 4 pases con fluencias bajas y un último pase con una fluencia mayor 4-6 J/cm², donde describen una mejoría subjetiva sin realizar una evaluación objetiva y estadísticamente significativa (20).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Describir las características de los pacientes, así como las características del láser QS y los desenlaces asociados a la utilización de este en el tratamiento de la ocronosis exógena.

4.2 Objetivos específicos

- Describir las características de los pacientes con ocronosis exógena
- Describir las tendencias de los tratamientos utilizados en esta patología.
- Describir los parámetros dosimétricos usados para el manejo de esta patología con el láser QS
- Describir el número de sesiones que se utiliza y el grado de mejoría para el manejo de esta patología.

5. METODOLOGIA

5.1 Diseño del estudio

Revisión sistemática de la literatura con análisis cualitativo.

Unidad de análisis: Para esta revisión sistemática se tomaron artículos originales de tipo series de casos y reportes de casos.

5.2 Métodos de búsqueda para la identificación de artículos

5.2.1 Diseño metodológico

Pregunta PICO:

P: Personas que padecen ocronosis exógena con edades entre los 18 y 70 años de edad. Confirmación histopatológica de la ocronosis exógena, donde describan la pigmentación y la presencia de fibras color ocre en forma de banana en la dermis papilar, signos patognomónicos de esta patología (6).

I: Los pacientes deben haber recibido por lo menos una sesión de tratamiento con láser QS en las diferentes longitudes de onda, diversas, dosis, frecuencia de uso, número de sesiones, y pueden o no tener tratamientos adyuvantes excepto otro tipo de láser concomitante al manejo

C: No hay un tratamiento habitual o gold standard para esta patología. Adicionalmente, las series de casos no tienen grupo de control para realizar una comparación.

O: Mejoría clínica definida como disminución de hiperpigmentación o desaparición de lesiones en piel. Demostración de mejoría mediante fotos o a partir de una descripción clínica de la disminución de hiperpigmentación y/o desaparición de lesiones en piel.

Selección de pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características del paciente y de la opción terapéutica que se relacionan con el éxito o fracaso del manejo de ocronosis exógena con láser Q-Switched?

5.2.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó la búsqueda por dos revisores. Cada investigador desarrolló su estrategia de búsqueda de forma independiente y luego fue ajustada con ayuda de referenciadores entrenados

La extracción sistemática de los datos de los artículos incluidos se realizó según los siguientes ítems:

- Título, autor, país, base de datos, revista y año de publicación.
- Participantes.
- Metodología.
- Intervención (tipo de láser y parámetros usados)
- Resultados.
- Conclusiones.

5.3 Criterios de inclusión y exclusión

5.3.1 Criterios de inclusión

Se incluirán todos los artículos que reporten el uso del láser Q-switched en el manejo de la ocronosis exógena que cumplan con lo siguiente:

- Estudios de reporte de casos, realizados desde enero 2000 hasta marzo de 2016
- Población con edades entre los 18 y 70 años.
- Parámetros dosimétricos utilizados con o sin administración concomitante de otros tratamientos.

5.3.2 Criterios de exclusión

Serán excluidos aquellos artículos que describan el uso del láser QS en patologías como melasma, nevus de Ota, nevus de Hori.

5.4 Control de sesgos

Se incluyeron publicaciones indexadas encontradas en las bases de datos tales como PubMed, Embase, PMC, Scielo y Elsevier, adicionalmente, bases de datos exclusivas de reporte de casos como BMJ Case Reports, Journal of Medical Case Reports, Cases Journal e International Medical Case Reports Journal, las cuales serán revisadas, evaluadas, clasificadas y analizadas.

Así mismo, se realizó una búsqueda manual de las referencias descritas en los artículos relevantes.

5.5 Recolección de información

5.5.1 Tipo de intervención

Los pacientes recibieron manejo para ocrnosis exógena con láser Q-switched en las longitudes de onda existentes para esta tecnología, en cualquier dosis, numero de sesiones, frecuencia y periodo de tiempo.

5.5.2 Plan de análisis

Se realizó la lectura de los artículos verificando criterios de inclusión por dos investigadores independientes, con la posterior clasificación y extracción de los resultados que serán plasmados en tablas. Los artículos recuperados a partir de las bases de datos fueron sometidos a lectura de resúmenes. Posterior a eliminar los repetidos o aquellos que no cumplieran con los criterios de inclusión, fueron leídos en su texto completo y finalmente fueron evaluados con los criterios.

5.6 Evaluación de calidad metodológica de los estudios

Para la evaluación de la calidad de los estudios, se utiliza la herramienta de evaluación de la validez y el valor educativo del reporte de casos descrito por Pierson (3) (Tabla 2 y 3):

Tabla 2. Criterios de calidad para el análisis de contenido educativo de los casos de reporte

GENERAL
¿El diagnóstico satisface los criterios aceptados, y se proporcionan datos suficientes para garantizar esto?
¿Si el informe hace hincapié en una nueva observación, la manifestación, la intervención y el resultado, está provisto de suficiente información para convencer al lector de que no ha sido previamente informado?
¿Se hizo un caso convincente de que las características o eventos descritos eran en realidad

<p>debido a la condición o la intervención en discusión?</p> <p>¿Son suficientes los detalles que se proporcionan de manera que el lector sería capaz de reconocer y diagnosticar un caso similar?</p>
TÍTULO
<p>¿Es claro y fácil de entender?</p> <p>¿Representa con precisión el contenido del informe y su foco?</p>
ABSTRACT
<p>¿Le proporciona una cápsula exacta de lo que era único o especialmente instructiva sobre el caso y por qué se ha publicado?</p> <p>¿Está de acuerdo completamente con el cuerpo del texto?</p> <p>¿Está todo lo del resumen incluido en el propio informe?</p>
INTRODUCCIÓN
<p>¿Indica específicamente lo que el informe es y por qué es importante?</p> <p>¿Se definen y describen adecuadamente las entidades a ser discutido?</p> <p>¿Tiene el contexto temporal, geográfico y clínica del informe claro?</p> <p>¿Son todas las siglas y los nuevos términos definidos?</p> <p>¿Es centrado y conciso?</p>
DESCRIPCIÓN DEL CASO
<p>¿Le proporciona una imagen clara de la presentación y la condición del paciente?</p> <p>¿Son el ámbito clínico, contexto de la práctica, y otra información de formación suficientemente completa para que la relevancia del caso se pueda determinar?</p> <p>En su caso, ¿es claro que el consentimiento informado se obtuvo de los pacientes?</p> <p>Si en el informe se describen nuevas, experimentales, o intervenciones no autorizadas, ¿existe evidencia de la notificación y aprobación institucional adecuada?</p> <p>¿Son los eventos y resultados descritos en estricto orden cronológico?</p> <p>¿Fueron las observaciones y mediciones registradas en el momento descrito en revisión retrospectiva?</p>

<p>¿Son la naturaleza y los resultados de los procedimientos y resultados de la prueba clara y adecuadamente referenciado a los resultados normales?</p> <p>¿Son todas las anomalías descritas en la descripción del caso explicado?</p>
<p>TABLAS</p>
<p>¿Son las tablas claras y fáciles de entender?</p> <p>¿Son todas las variables, intervalos de tiempo, y otra información pertinente al caso incluido?</p> <p>¿Es toda la información incluida en los cuadros necesarios?</p> <p>¿Son unidades y rangos normales previstos, según sea necesario?</p>
<p>FIGURAS</p>
<p>¿Son las imágenes incluidas las que se ajustan mejor al caso, en lugar de lo que acaba de pasar a estar disponible?</p> <p>¿Las cifras se suman al informe en lugar de duplicar la información en el texto o las tablas?</p> <p>¿Son las cifras de aumento óptimo, resolución y/ o el contraste, y de manera apropiada recortadas, para comunicar lo que se pretende?</p> <p>¿Son los hallazgos en las imágenes dejaron claras para el lector, incluyendo el uso de flechas y etiquetado según sea apropiado?</p> <p>¿La inclusión de imágenes alternativas o adicionales ha mejorado el valor de la claridad o la enseñanza del informe?</p> <p>¿Las leyendas dejan claro lo que muestran las cifras?</p>
<p>DISCUSIÓN</p>
<p>¿Hay una clara declaración de lo que es importante en este caso y por qué se informó?</p> <p>¿Es todo en esta sección necesaria y relevante para el caso?</p> <p>¿Si el caso es atípico o si hay características inesperadas, estas son explicadas?</p> <p>¿Si hay características que faltan o la información incluida es incompleta, es este reconocido y explicado?</p> <p>¿Son las conclusiones y recomendaciones formuladas apropiadamente limitadas y justificables de la información que se presenta?</p> <p>¿El autor ha evitado la extrapolación injustificada y generalización?</p>

REFERENCIAS
¿Parece que el examen por el autor de la literatura fue completa?
¿Se dirige el lector a fuentes accesibles para obtener información más completa sobre el tema del informe?
¿Son descripciones originales clave o informes previos esenciales los que se incluyen?
¿Sólo se incluyen las referencias directamente pertinentes?
¿Son citas a oscuras, obsoleta, o fuentes inaccesibles evitados?

Tabla 3. Herramienta de evaluación de la validez y el valor educativo de los casos de reporte (3)

COMPONENTE	PUNTOS	CRITERIO
DOCUMENTACION	2	Completa, precisa, apropiada: todo lo necesario para demostrar que el caso es lo que el autor afirma que es, incluyendo las pruebas de diagnóstico apropiadas, datos fisiológicos e imágenes; no hay condiciones coexistentes o manifestaciones que ponían en duda el diagnóstico, la atribución de los resultados, o las razones de los eventos observados; citación de referencias apropiadas para la documentación de los casos
	1	La mayoría de los criterios para el diagnóstico, manifestaciones o el resultado se cumplen, aunque la confirmación o datos e imágenes adicionales no están incluidos; el caso es aparentemente como lo sostiene el autor, aunque la documentación adicional fortalecidas; referencias apropiadas, pero subóptimas.
	0	Insuficientes datos para estar seguros de que los resultados reportados, fenómenos o eventos se debieron al mecanismo en cuestión y no a algún otro; otras explicaciones que no estén excluidas de manera adecuada; referencias incompletas para la documentación
SINGULARIDAD	2	Demostración satisfactoria de que la enfermedad, la manifestación, hallazgos, complicación, curso o la intervención descrita no ha sido previamente reportado; cita apropiada de referencias para respaldar la singularidad
	1	Aunque se ha reportado previamente en la literatura, este es el primer informe en este campo o en esta revista; las

		referencias citadas para justificar esta
	0	Objeto del informe ha sido documentado anteriormente en este campo o en esta revista; potencial singularidad no puede determinarse a partir de informe
VALOR EDUCACIONAL	2	Caso describe exactamente una definición aceptada y / o descripción, sin que desaparezcan características atípicas; caso es lo suficientemente "clásico" o típico que el lector podría utilizar como una plantilla para el futuro con respecto a la condición o el punto en discusión; caso y discusión facilitan la comprensión y apreciación de tema; referencias completas, adecuadas recientes, y accesible, ofreciendo oportunidades para aprender más sobre el tema
	1	Caso tiene los atributos generales de la entidad a tratar, pero hay ausencia, o representa características contradictorias siendo menos que un ejemplo "clásico"; discusión incompleta de tema para el beneficio del mismo en el espacio asignado; referencias menores que lo ideal
	0	Caso es suficientemente incompleta o atípica que la generalización a otros casos podría ser confusa o engañosa; caso carece de aspectos importantes de la descripción "clásica" de la entidad en discusión; contenido de la instrucción débil o muy incompleta; referencias incompletas, irrelevantes, antiguos, o inaccesibles
OBJETIVIDAD	2	Los datos completos, contemporáneos y presentados en formato adecuado para escenario; no hay evidencia de la presentación de datos selectivos o énfasis; ausencia de características atípicas identificadas y explicadas; posibles alternativas diagnósticas o explicaciones enumeradas y discutidos; la citación de fuentes alternativas o contradictorias provee una garantía; sin evidencia de incidencia autor o sesgo relacionado con conflicto de intereses
	1	Los datos presentados en formato adecuado, pero dudosos con respecto al desarrollo, tiempo o selección evidencia de subjetividad o selectividad en la presentación del caso; la discusión presentada es incompleta o características atípicas o explicaciones alternativas se omiten o reducen su importancia; las referencias apoyan la posición del autor
	0	Presentación selectiva de los datos; evidencia de sesgo del autor a favor de diagnóstico, evento, intervención o producto comercial, con presentación insuficiente, inconsistente o material contradictorio; inadecuada presentación y consideración de opciones alternas o aprobadas; solo se citan

		las referencias que apoyan la posición del autor
INTERPRETACION	2	Conclusiones y recomendaciones conservadoras, restringidas a aquellas que sean consistentes y soporten la evidencia presentada, y relacionen apropiadamente la literatura citada; si informar algo nuevo, el reconocimiento por el autor de las limitaciones de cada caso individual y la necesidad de pruebas adicionales; cualquier conjetura acerca de los mecanismos o implicaciones de la terapia debe ser claramente identificada; así como evitar las recomendaciones clínicas generales que se extienden más allá del contexto del caso
	1	Algunas conclusiones sobrepasan los datos presentados, aunque se evitan las recomendaciones clínicas generales basadas en este caso; vinculación incompleta de los datos presentados en la literatura
	0	La extrapolación de las conclusiones sobre los mecanismos o intervenciones mucho más allá de los datos presentados; las citas bibliográficas en apoyo de las conclusiones sesgadas y / o incompleta; declaración de recomendaciones generales para el manejo del paciente o el uso de la terapia, enfoque clínico, o productos comerciales basados únicamente en este caso

Esta consiste en la asignación de puntuaciones a cada uno de los casos clínicos en función de cinco componentes: documentación, singularidad, valor educacional, objetividad e interpretación. A cada una de las componentes se les asigna una puntuación entre 0 y 2; siendo el valor de 0 asociado con un sesgo relevante del estudio, mientras que el valor de 2 se relaciona con un estudio de alta calidad que garantiza el cumplimiento del parámetro evaluado. Para cada uno de los artículos, se realiza la suma de los puntajes y se clasifica finalmente dicho estudio según el siguiente criterio:

- Puntaje entre 9 y 10: Estudios probablemente válidos y con valiosos aportes.
- Puntaje entre 6 y 8: Resultados aceptables pero el lector debe tener cuidado de su validez.
- Puntaje menor a 5: Resultados dudosos y no deben reportarse.

Cada investigador realizó la extracción de la información y la valoración de la misma de forma independiente. Posterior a la aplicación de las herramientas de evaluación de calidad, se consolidaron las evaluaciones en una sola tabla. Las

discrepancias entre investigadores fueron resueltas con la participación de un referencista entrenado en la lectura crítica de los casos y por consenso. Tabla 4,5

5.7 Descripción de proceso de búsqueda y selección de artículos

5.7.1 Descriptores médicos

El conjunto de descriptores que se incluyeron en la búsqueda fueron:

Ochronosis exogenous and laser or Ochronosis exogenous and Nd:YAG or Ochronosis exogenous and laser Q-switched, Ocronosis and QS Nd:YAG or Ocronosis and laser, Ochronosis exogenous and Q-Switched Alexandrita, Ochronosis exogenous and Q-Switched Ruby, Hiperpigmentation and hydroquinone or Hydroquinone and ochronosis, Treatment and ochronosis.

5.8 Estrategia de búsqueda

La consulta en las bases de datos de los términos mesh anteriormente descritos:

- **Embase, Elsevier y Pudmed:** #1 Ochronosis Exogenous And Laser Or Ochronosis, #2 Exogenous And Nd:YAG Or Ochronosis Exogenous And Q-Switched, #3 Ocronosis And Nd:YAG Or Ocronosis And Laser, #4 Hyperpigmentation And Hydroquinone Or Hydroquinone And Ochronosis, #5 Treatment And Ochronosis, #6 Exogenous AND Ochronosis, #6 Laser AND Ochronosis, #7 Laser AND Exogenous AND Ochronosis, #8 Hyperpigmentation AND Laser, #9 Hyperpigmentation AND Laser AND Exogenous AND Ochronosis, #10 Polymerized AND Homogentisic AND Acid AND Exogenous AND Ochronosis AND Laser, #11 Polymerized Homogentisic Acid Exogenous Ochronosis Q-Switched Laser, #12 Ochronosis exogenous and Q-Switched ruby, #13 Ochronosis exogenous and Q-Switched Alexandrita.
- **PMC:** #1 Ochronosis Exogenous And Laser Or Ochronosis, #2 Exogenous And Nd:YAG Or Ochronosis Exogenous And Q-Switched, #3 Ocronosis And Nd:YAG Or Ocronosis And Laser, #4 hyperpigmentation And Hydroquinone Or Hydroquinone And Ochronosis, #5 Treatment And Ochronosis, #6 Exogenous AND Ochronosis, #6 Laser AND Ochronosis, #7 Laser AND Exogenous AND Ochronosis, #8 Hyperpigmentation AND Laser, #9 Hyperpigmentation AND Laser AND Exogenous AND Ochronosis, #10 Ochronosis exogenous and Q-Switched ruby, #11 Ochronosis exogenous and Q-Switched Alexandrita.

- **Scielo:** #1 Ochronosis Exogenous And Laser Or Ochronosis, #2 Exogenous And Nd:YAG Or Ochronosis Exogenous And Q-Switched, #3 Ocronosis And Nd:YAG Or Ocronosis And Laser, #4 Laser AND Ochronosis, #5 Laser AND Exogenous AND Ochronosis, #6 Hyperpigmentation AND Laser, #7 Hyperpigmentation AND Laser AND Exogenous AND Ochronosis, #8 Ochronosis exogenous and Q-Switched ruby, #8 Ochronosis exogenous and Q-Switched Alexandrite.
- **Case Reports, Journal of Medical Case Reports, International Medical Case Reports Journal y Case Journal:** #1 Ochronosis exogenous and laser or Ochronosis exogenous and Nd:YAG or Ochronosis exogenous and laser Q-switched, #2 Ocronosis and QS Nd:YAG or Ocronosis and laser, #3 Ochronosis exogenous and Q-Switched Alexandrita, #4 Ochronosis exogenous and Q-Switched ruby, #5 Hyperpigmentation and hydroquinone or Hydroquinone and ochronosis, #6 Treatment and ochronosis.
- **Otros métodos de búsqueda:** A partir de los estudios seleccionados se realizó una búsqueda en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas y una búsqueda de artículos similares empleando la herramienta “Related citations in PubMed”.

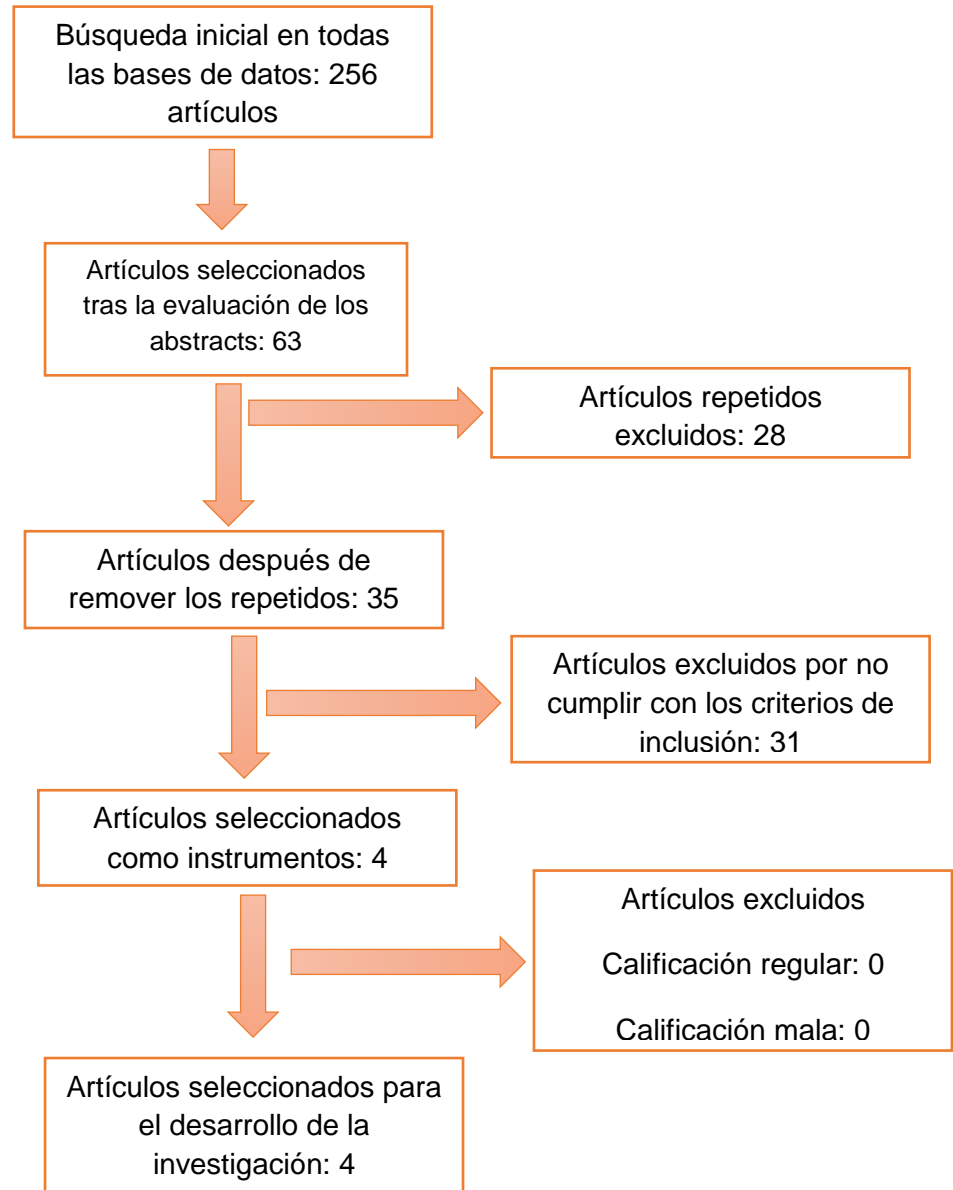
6. RESULTADOS

Una vez ejecutada la revisión sistémica de la literatura, se encontraron los siguientes resultados:

6.1 Búsqueda e identificación científica

Producto de la aplicación de la estrategia de búsqueda, se recuperaron 256 artículos, de los cuales 49 estaban repetidos. Una vez revisado los resúmenes, solo 35 artículos estaban directamente relacionados con el tema del uso del láser y de ocronosis exógena. Posteriormente y aplicando los criterios de exclusión, se escogieron finalmente tan solo 4 artículos (Ver figura 1 y Tabla 4).

Figura 1. Flujograma de selección de artículos



6.2 identificación de los estudios

En total se incluyeron cuatro (4) estudios de casos para su respectivo análisis. En la Tabla 5, se realiza una descripción generalizada de los mismos.

6.3 Evaluación de la calidad

Las tablas 4 y 5 se muestran los resultados de la evaluación de calidad:

Tabla 4. Resultado de la evaluación de los criterios de calidad de contenido

ESTUDIO	Kathleen E. Kramer 2000	Supriya G. Bellew 2004	(SK) TAN 2013	Pinyapat Kanechorn 2013
GENERAL				
¿El diagnóstico satisface los criterios aceptados, y se proporcionan datos suficientes para garantizar esto?	SI	SI	SI	SI
¿Si el informe hace hincapié en una nueva observación, la manifestación, la intervención y el resultado, está provisto de suficiente información para convencer al lector de que no ha sido previamente informado?	SI	SI	SI	SI
¿Se hizo un caso convincente de que las características o eventos descritos eran en realidad debido a la condición o la intervención en discusión?	SI	SI	SI	SI
¿Son suficientes los detalles que se proporcionan de manera que el lector sería capaz de reconocer y diagnosticar un caso similar?	SI	SI	SI	SI
TÍTULO				
¿Es claro y fácil de entender?	SI	SI	SI	SI
¿Representa con precisión el contenido del informe y su foco?	NO	SI	SI	SI
RESUMEN				
¿Le proporciona una cápsula exacta de lo que era único o especialmente instructiva sobre el caso y por qué se ha publicado?	NO	SI	SI	SI
¿Está de acuerdo completamente con el cuerpo del texto?	NO		SI	SI
¿Está todo lo del resumen incluido en el propio informe?	NO	SI	SI	SI
INTRODUCCIÓN				
¿Indica específicamente lo que el informe es y por qué es importante?	NO	SI	SI	SI
¿Se definen y describen adecuadamente las entidades a ser discutido?	NO	SI	SI	SI

¿Tiene el contexto temporal, geográfico y clínica del informe claro?	NO	SI	SI	SI
¿Son todas las siglas y los nuevos términos definidos?	NO	SI	SI	SI
¿Es centrado y conciso?	NO	SI	SI	SI
DESCRIPCIÓN DEL CASO				
¿Le proporciona una imagen clara de la presentación y la condición del paciente?	SI	SI	SI	SI
¿Son el ámbito clínico, contexto de la práctica, y otra información de formación suficientemente completa para que la relevancia del caso se pueda determinar?	SI	SI	SI	SI
En su caso, ¿es claro que el consentimiento informado se obtuvo de los pacientes?	NO	NO	NO	NO
Si en el informe se describen nuevas, experimentales, o intervenciones no autorizadas, ¿existe evidencia de la notificación y aprobación institucional adecuada?	NO	NO	NO	NO
¿Son los eventos y resultados descritos en estricto orden cronológico?	SI	SI	SI	SI
¿Fueron las observaciones y mediciones registradas en el momento descrito en revisión retrospectiva?	SI	SI	SI	SI
¿Son la naturaleza y los resultados de los procedimientos y resultados de la prueba clara y adecuadamente referenciado a los resultados normales?	SI	SI	SI	SI
¿Son todas las anomalías descritas en la descripción del caso explicado?	SI	SI	SI	SI
TABLAS				
¿Son las tablas claras y fáciles de entender?	NO APLICA	NO APLICA	SI	NO APLICA
¿Son todas las variables, intervalos de tiempo, y otra información pertinente al caso incluido?	NO APLICA	NO APLICA	SI	NO APLICA
¿Es toda la información incluida en los cuadros necesarios?	NO APLICA	NO APLICA	SI	NO APLICA
¿Son unidades y rangos normales previstos, según sea necesario?	NO APLICA	NO APLICA	SI	NO APLICA
FIGURAS				
¿Son las imágenes incluidas las que se ajustan mejor al caso, en lugar de lo que acaba de pasar a estar disponible?	SI	SI	SI	SI
¿Las cifras se suman al informe en lugar de duplicar la información en el texto o las tablas?	NO APLICA	NO APLICA	SI	NO APLICA
¿Son las cifras de aumento óptimo, resolución y/ o el contraste, y de manera apropiada recortadas, para comunicar lo que se pretende?	NO APLICA	NO APLICA	SI	NO APLICA
¿Son los hallazgos en las imágenes dejaron claras para el lector, incluyendo el uso de flechas y etiquetado según sea apropiado?	SI	SI	SI	SI
¿La inclusión de imágenes alternativas o adicionales ha mejorado el valor de la claridad o la enseñanza del informe?	SI	SI	SI	SI
¿Las leyendas dejan claro lo que muestran las	SI	SI	SI	SI

cifras?				
DISCUSIÓN				
¿Hay una clara declaración de lo que es importante en este caso y por qué se informó?	SI	SI	SI	SI
¿Es todo en esta sección necesaria y relevante para el caso?	SI	SI	SI	SI
¿Si el caso es atípico o si hay características inesperadas, estas son explicadas?	SI	SI	SI	SI
¿Si hay características que faltan o la información incluida es incompleta, es este reconocido y explicado?	NO	SI	NO	SI
¿Son las conclusiones y recomendaciones formuladas apropiadamente limitadas y justificables de la información que se presenta?	SI	SI	SI	SI
¿El autor ha evitado la extrapolación injustificada y generalización?	SI	SI	SI	SI
REFERENCIAS				
¿Parece que el examen por el autor de la literatura fue completa?	SI	SI	SI	SI
¿Se dirige el lector a fuentes accesibles para obtener información más completa sobre el tema del informe?	SI	SI	SI	SI
¿Son descripciones originales clave o informes previos esenciales los que se incluyen?	SI	SI	SI	SI
¿Sólo se incluyen las referencias directamente pertinentes?	SI	SI	SI	SI
¿Son citas a oscuras, obsoleta, o fuentes inaccesibles evitados?	SI	SI	SI	SI

Tabla 5. Resultado de evaluación cuantitativa de la validez y el valor educativo de los casos de reporte

INVESTIGADOR	Kathleen E. Kramer QS Ruby		Supriya G. Bellew QS Alex		(SK) TAN QS Nd:YAG		Pinyapat Kanechorn-na-Ayuthaya QS Nd:YAG+CO2	
	N° 1	N° 2	N° 1	N° 2	N° 1	N° 2	N° 1	N° 2
DOCUMENTACION	0	1	1	1	1	1	1	1
SINGULARIDAD	2	2	2	2	2	2	1	1
VALOR EDUCACIONAL	1	1	1	1	2	2	1	1
OBJETIVIDAD	1	1	1	1	2	2	1	1
INTERPRETACION	1	1	2	2	2	2	2	2
TOTAL	6		7		9		6	
INTERPRETACION RESULTADO	Aceptable		Aceptable		Válido		Aceptable	

6.4 Artículos excluidos

Posterior a la eliminación de los artículos repetidos, se descartaron 31 artículos por falta de cumplimiento de criterios de inclusión. Los resultados de esta evaluación se describen en el anexo A.

6.5 Síntesis de los datos

6.5.1 Antecedentes relacionados con la OE

Todos los casos fueron mujeres, en donde la mediana de edad fue de 54 años (mínimo: 37, máximo: 69). De acuerdo a la definición de caso utilizada para esta revisión, 10/12 (84%) fueron casos leves, 1/12 (8%) fueron casos moderados y 1/12 (8%) fueron reportados como casos severos de ocronosis exógena. Del total de casos, la mayoría (10/12, 84%) tienen un antecedente de melasma como diagnóstico, mientras el número restante tiene diagnóstico de hiperpigmentación. En todos los casos reportan manejo con cremas despigmentantes, de los cuales 9/12 (75%) se pudo determinar que el tratamiento administrado fue hidroquinona. Sin embargo, de los anteriores en 4/9 (44.4%) reportan el tiempo de uso que varía de 1 a 30 años y solo en un caso (11.1%) especifican que la concentración de hidroquinona utilizada fue del 2%. Los antecedentes de cada paciente tratada, así como le forma en que se realizó el diagnóstico, por cada reporte se presenta en la Tabla 6.

Tabla 6. Descripción de los reportes de casos seleccionados.

AUTOR	CASO	ANTECEDENTE	DIAGNOSTICO	TIEMPO DE SEGUIMIENTO
Kathleen E. Kramer 2000	Caso N° 1	Mujer 50 años, melasma tratado con Hidroquinona al 2% por 30 años	Clínico e Histológico	No especifica
Supriya G. Bellew 2004	Caso N°1	Mujer 47 años, hiperpigmentación facial hace 8 años, tratamiento cremas despigmentantes	Clínico e Histológico	No especifica
	Caso N°2	Mujer 46 años, 7 años de hiperpigmentación facial, 1 año uso de hidroquinona	Clínico e Histológico	No especifica
(SK) TAN 2013	Caso N°1	Mujer 56 años, uso cremas despigmentadoras con hidroquinona para el tratamiento de melasma	Clínico e Histológico	No especifica
	Caso N°2	Mujer 37 años, melasma con manejo de despigmentantes con	Clínico e Histológico	No especifica

		hidroquinona y laser		
	Caso N°3	Mujer 46 años, varios años de melasma manejado con hidroquinona	Clínico e Histológico	No especifica
	Caso N°4	Mujer 52 años, melasma y nevus de Hori, 3 años de manejo con despigmentantes que contenían hidroquinona	Clínico e Histológico	No especifica
	Caso N°5	Mujer 63 años, melasma tratado por 6 años con despigmentantes que contenían hidroquinona	Clínico e Histológico	No especifica
	Caso N°6	Mujer 69 años, melasma por varios años tratada con despigmentantes que contenían hidroquinona	Clínico e Histológico	No especifica
Pinyapat Kanechorn-na-Ayuthaya 2013	Caso N° 1	Mujer 67 años con 28 años de melasma manejado por muchos años con despigmentantes	Clínico e Histológico	2 semanas pos laser 5 meses posterior al láser
	Caso N°2	Mujer 58 años con melasma por 28 años, manejado despigmentante con hidroquinona.	Clínico e Histológico	2 semanas pos laser 5 meses posterior al láser
	Caso N°3	Mujer 66 años con melasma por 20 años, con uso de varios despigmentantes.	Clínico e Histológico	2 semanas pos laser 5 meses posterior al láser

Fuente: Autores.

6.5.2. Parámetros dosimétricos por publicación

A partir de los reportes incluidos, en solo dos se pudo conocer el área de tratamiento (20)(31). Para estos se concentró el tratamiento en las áreas hiperpigmentadas. El resto de reportes no identifica el área. Por autor, la variación en dosificación se debió al desarrollo de un efecto secundario siendo necesario aumentar el intervalo entre cada sesión (24). Ver tabla 7

Tabla 7. Descripción de tipos de láser y parámetros dosimétricos

AUTOR	CASO	LASER/longitud de onda	PARAMETROS DOSIMETRICOS
Kathleen E. Kramer 2000	Caso N° 1	QS Ruby 694 nm	Fluencia 7 J/cm ² , Spot 5mm
Supriya G. Bellew 2004	Caso N°1	QS Alex 755 nm	Dos pases con Fluencia 7-8 J/cm ² , spot 3mm, 6 sesiones con intervalos de 2 meses

	Caso N°2		Dos pases con Fluencia 6-7 J/cm ² , 4 sesiones con intervalos de 4 meses
(SK) TAN 2013	Caso N°1	QS Nd:YAG 1064 nm	Áreas hiperpigmentadas de melasma y ocronosis fluencia 1.2 J/cm ² , spot 8 mm. Inmediatamente después solo áreas de ocronosis 4 pases con fluencia 4 – 6 J/cm ² con spot 4-mm. Única sesión
	Caso N°2		
	Caso N°3		
	Caso N°4		
	Caso N°5		
	Caso N°6		
Pinyapat Kanechorn-na- Ayuthaya 2013	Caso N° 1	QS Nd:YAG 1064 nm + CO2 fraccionado	Nd:YAG múltiples pases con fluencia 1.9 – 2.2 J/cm ² , 4 sesiones con intervalo de 2, 1 y 4 meses. Después de tercera sesión de QS se realizó un pase de CO2 fraccionado
	Caso N°2		Nd:YAG múltiples pases con fluencia 1.9 J/cm ² , 4 sesiones con intervalos de 1 mes. Después de tercera sesión de QS se realizó un pase de CO2 fraccionado
	Caso N°3		Nd:YAG múltiples pases con fluencia 1.9 J/cm ² , 2 sesiones con intervalos de 1 mes. Tercera visita se realizó un pase de CO2 fraccionado

6.5.3 Mejoría del tratamiento con láser QS y complicaciones

El reporte que presentó información sobre el estudio histopatológico evidenció la ausencia de depósitos de pigmento residual en dermis sin evidencia de fibrosos o disrupción epitelial. La mejoría clínica fue evaluada al final de los tratamientos y para todos los casos fue reportada como satisfactoria. Los reportes son escasos en relación a la forma como se evaluó la mejoría, sin embargo es común para todos la satisfacción de las pacientes. Solo un reporte describió el tiempo de seguimiento y se encontró en cuatro casos como evento secundario la hiperpigmentación postinflamatoria, la cual en todos los casos cedió sin ningún tratamiento adicional. El reporte de Kanechorn-Na-Ayuthaya y colaboradores, evidenció la presencia de hiperpigmentación postinflamatoria posterior a la administración de laser Nd:YAG, sin embargo, para los tres casos tratados de esta manera, no reportaron hiperpigmentación posterior a la asociación con láser CO2 (24) (31). Ver tabla 8

Tabla 8. Descripción de evaluación de mejoría y complicaciones

AUTOR	CASO	DIAGNOSTICO	MEJORIA	COMPLICACION
Kathleen E. Kramer 2000	Caso N° 1	Clínico e Histológico	Clínica	Ninguna
Supriya G. Bellew 2004	Caso N°1	Clínico e Histológico	Clínica e histológica	Ninguna
	Caso N°2	Clínico e Histológico	Clínica	Hiperpigmentación postinflamatoria
TAN SK 2013	Caso N°1	Clínico e Histológico	Clínica	Ninguna
	Caso N°2	Clínico e Histológico	Clínica	Ninguna
	Caso N°3	Clínico e Histológico	Clínica	Ninguna
	Caso N°4	Clínico e Histológico	Clínica	Ninguna
	Caso N°5	Clínico e Histológico	Clínica	Ninguna
	Caso N°6	Clínico e Histológico	Clínica	Ninguna
Kanechorn-Na-Ayuthaya P 2013	Caso N° 1	Clínico e Histológico	Clínica	Hiperpigmentación postinflamatoria transitoria después de primera sesión
	Caso N°2	Clínico e Histológico	Clínica	Hiperpigmentación postinflamatoria transitoria después de cada sesión
	Caso N°3	Clínico e Histológico	Clínica	Hiperpigmentación postinflamatoria muy leve transitoria

7. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática tuvo como objetivo describir las características del paciente y de la opción terapéutica que se relacionan con el éxito o fracaso del manejo de ocronosis exógena con láser Q-Switched. A partir de la revisión en la literatura se recopilaron 256 artículos, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión finalmente se seleccionaron 4 artículos que reportan en totalidad 12 casos clínicos. Todos los pacientes incluidos en los reportes fueron mujeres, con una edad media de 54 años, el 84% clasificado según la escala clínica de Dogliotti como estadio I o leve. Todos reportaron éxito del tratamiento, ninguno reporto fracaso.

Dentro de los antecedentes de importancia se encontró que el 84% de los casos reportaban diagnóstico de melasma y el 16% restante reportaba hiperpigmentación, sin especificar la enfermedad. Relacionado a lo anterior, el 100% de pacientes habían recibido tratamiento tópico con despigmentantes, donde el 75% reportaban la inclusión de hidroquinona en el manejo, y solamente un 11% de los casos describe que el porcentaje de hidroquinona usado fue del 2%. Adicionalmente, no determinan el tiempo de uso de este medicamento. Sin embargo, de acuerdo a la literatura revisada se identificaron como principales factores asociados el uso de hidroquinona tópica con concentraciones desde el 1% y su aplicación durante más de dos años (5). Es importante resaltar que la única complicación reportada fue la hiperpigmentación postinflamatoria, observada desde la primera sesión en todos los pacientes manejados con láser QS Nd:YAG y un caso clínico manejado con láser Alex, sin tener antecedentes de importancia o algún factor de riesgo adicional; esta complicación resolvió cronológicamente sin tratamiento adicional en todos los casos (Nd:YAG, Alexandrita). Con respecto al costo de este tratamiento entre los diferentes láseres QS no varía, a pesar que es un tratamiento costoso se observan buenos resultados y baja incidencia de eventos adversos.

El tratamiento con láser Q-Switched, tiene diversas características que resaltan mayor eficacia versus otros sistemas lumínicos, la presentación de diversas longitudes de onda como son el Ruby a 694 nm, Alexandrita a 755 nm y el Nd:YAG a 1064 nm, las cuales tienen una penetración a dermis papilar y media con menor daño epidérmico y abarcan en el espectro de la luz visible los colores marrón a negro, los cuales tiene un rango desde aproximadamente 610 nm, esto teniendo en cuenta el color del pigmento generado por la ocronosis exógena. Otra característica especial es la duración de pulso en nanosegundos que generan una destrucción fotoacústica, fototérmica y fotoquímica de partículas de pigmento, esto

hace que pueda ser más específico en la patogénesis de la ocronosis exógena y genere menores efectos adversos que otros tratamientos (6)(22).

Esta revisión se encuentra limitada por que no existen experimentos clínicos que evalúen la efectividad del láser desde una perspectiva no sesgada, sin embargo en el proceso de construcción de conocimiento, la generación de hipótesis a partir de estudios descriptivos se constituye en el primer paso (32). Adicionalmente, la calidad de los artículos limitó la cantidad y calidad de información clínica y paraclínica que se esperaba encontrar en este tipo de reportes. Los laser y los parámetros usados no son comparables, aunque tienen en común el modo de emisión QS la diversidad en las longitudes de onda, el medio activo y los parámetros dosimétricos los hace diferentes, sin embargo todos tienen en común una longitud de onda superior a 610 nm, por lo que se esperaba que fueran útiles. Además, la mejoría clínica reportada es aceptable pero el número de pacientes es pequeño.

Existe un vacío en la literatura de esta patología, un subdiagnóstico de la misma, en la población latinoamericana y colombiana se esperaba encontrar un número mayor de casos ya que la venta de despigmentantes como la hidroquinona es libre y no se necesita una solicitud médica para que el paciente pueda acceder a ella. Hasta donde conocen las investigadoras, no se encontraron reportes que evalúen el efecto del láser QS en nuestra población y a partir de la hipótesis de que este tipo de láser puede ser útil para el manejo de pacientes con esta condición, por lo cual amerita ser evaluada en estudios epidemiológicos que aporten un mayor nivel de evidencia.

8. CONCLUSION

La utilización de laser QS puede ser útil para el manejo de pacientes con ocronosis exógena. A la luz de la evidencia según la escala de calidad científica propuesta por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (33), la recomendación se soporta en un nivel de evidencia 3 y grado de recomendación D. Sin embargo es la mejor evidencia disponible hasta el momento y debido a que los usos de laser QS no generan ni representan un alto riesgo para la salud, las investigadoras sugieren su utilidad en el manejo de la patología. Se sugiere la realización de estudios clínicos con mayor grado de evidencia.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Teniendo en cuenta que se trata de una revisión sistemática de literatura, este estudio se considera sin riesgo.

10. CRONOGRAMA

	May 15	Jun 15	Jul 15	Ago 15	Sep 15	Oct 15	Nov 15	Dic 15	Ene 16	Feb 16	Mar 16	Abr 16
Protocolo y evaluación de guía prisma de revisión de la literatura												
Revisión y Ajustes de protocolo con tutores												
Recopilación, revisión evaluación y clasificación de literatura												
Extracción y análisis de información												
Resultados y discusión												
Redacción y Presentación final												

BIBLIOGRAFIA

1. Tan SK. Exogenous ochronosis in ethnic Chinese Asians: A clinicopathological study, diagnosis and treatment. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2011;25(7):842–50.
2. Martins VMR, Diogenes de Sausa AR, Portela N de C, Tigre CAF, Goncalves LMS, Filho RJ de L. Exogenous ochronosis : case report and literature review. *An Bras Dermatol.* 2012;87(4):633–6.
3. Pierson DJ. How to read a case report (or teaching case of the month). *RespirCare* [Internet]. 2009;54(0020-1324 (Print)):1372–8. Available from: <http://www.rcjournal.com/contents/10.09/10.09.1372.pdf>
4. Tan S-K. Exogenous ochronosis--a diagnostic challenge. *J Cosmet Dermatol.* 2010;9(4):313–7.
5. Mishra SN, Dhurat RS, Deshpande DJ, Nayak CS. Diagnostic utility of dermatoscopy in hydroquinone-induced exogenous ochronosis. *Int J Dermatol.* 2013;52(4):413–7.
6. Levin CY, Maibach H. Exogenous Ochronosis. An update on clinical features , causative agents and treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(4):213–7.
7. Findlay GH, Morrison JG, Simson IW. Exogenous ochronosis and pigmented colloid milium from hydroquinone bleaching creams. *Br J Dermatol* [Internet]. 1975;93(6):613–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1220808>
8. Bongiorno MR, Aricò M. Exogenous ochronosis and striae atrophicae following the use of bleaching creams. *Int J Dermatol.* 2005;44(2):112–5.
9. Levitt J. The safety of hydroquinone: A dermatologist's response to the 2006 Federal Register. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(5):854–72.
10. Charlín R, Barcaui CB, Kac BK, Soares DB, Rabello-fonseca R, Azulay-abulafia L. Hydroquinone-induced exogenous ochronosis: A report of four cases and usefulness of dermoscopy. *Int J Dermatol.* 2008;47(1):19–23.
11. Tse TW. Hydroquinone for skin lightening: safety profile, duration of use and when should we stop? *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2010;21(5):272–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20095963>
12. Chaptini C, Huilgol SC. Erbium-doped yttrium aluminium garnet ablative laser treatment for endogenous ochronosis. *Australas J Dermatol* [Internet].

2015;56(3):212–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajd.12199>

13. Enfermedades HG De, Enfermedades HG De. Ocronosis exógena: informe de un caso. 2014;12(3):199–202.
14. AN K. The evolution of melasma therapy: targeting melanosomes using low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminium garnet lasers. *Semin Cutan Med Surg.* 2012;2(31):126–32.
15. Ayarza JRC, Restrepo C. Caso clínico Ocronosis: experiencia en el uso de luz pulsada intensa en dos pacientes. 2010;54(5):291–4.
16. Gil I, Segura S, Martínez-Escala E, Lloreta J, Puig S, Vélez M, Pujol RM H-GJ. Dermoscopic and Reflectance Confocal Microscopic Features of Exogenous Ochronosis. *Arch Dermatol.* 2010;9(146):1021–5.
17. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(11):1254–62.
18. Ikino JK, Priscilla V, Fröde TS. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women *. *An Bras Dermatol.* 2015;90(2):196–200.
19. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: A clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):771–82.
20. Tan S-K (SK). Exogenous ochronosis – successful outcome after treatment with Q-switched Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther [Internet].* 2013;15(5):274–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14764172.2012.758379>
21. Anderson RR, Margolis RJ, Watanabe S, Flotte T, Hruza GJ, Dover JS. Selective photothermolysis of cutaneous pigmentation by Q-switched Nd:YAG laser pulses at 1064, 532, and 355 nm. *J Invest Dermatol. Elsevier Masson SAS;* 1989;93(1):28–32.
22. Choudhary S, Elsaie ML, Leiva A, Nouri K. Lasers for tattoo removal: A review. *Lasers Med Sci.* 2010;25(5):619–27.
23. Kramer K. Exogenous ochronosis. *J AM ACAD DERMATOL.* 2000;(42):869.71.
24. Bellew SG, Alster TS. Treatment of Exogenous Ochronosis with a Q-Switched Alexandrite (755 nm) Laser. *Dermatologic Surg.* 2004;30(4 I):555–8.
25. Polnikorn N. Treatment of refractory melasma with the MedLite C6 Q-

switched Nd:YAG laser and alpha arbutin: a prospective study. *J Cosmet Laser Ther* [Internet]. 2010;12(3):126–31. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20482238

26. Dhurat R, Mishra S, Nayak C, Deshpande D. Diagnostic utility of dermatoscopy in hydroquinone induced exogenous ochronosis. *21st Int Pigment Cell Conf Ski Other Pigment Cells Bridg Clin Med Sci*. 2013;Bordeaux; :CS3 / C9 – .
27. Bhattar PA. Exogenous Ochronosis. *Indian J Dermatol*. 2015;60(6):537–43.
28. Romero SAR, Pereira RPM, Mariano AVDO, Francesconi F, Francesconi VA. Use of dermatoscopy for diagnosis of exogenous ochronosis. *An Bras Dermatol*. 2011;86:31–4.
29. Gil I, Segura S, Martínez-Escala E, Lloreta J, Puig S, Vélez M, et al. Dermoscopic and reflectance confocal microscopic features of exogenous ochronosis. *Arch Dermatol*. 2010;146(9):1021–5.
30. Pai S, Shenoi S, Jain A. Exogenous ochronosis. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol* [Internet]. 2013;79(4):522. Available from: <http://www.ijdv.com/text.asp?2013/79/4/522/113086>
31. Kanechorn-Na-Ayuthaya P, Niumphradit N, Aunhachoke K, Nakakes A, Sittiwangkul R, Srisuttiyakorn C. Effect of combination of 1064 nm Q-switched Nd:YAG and fractional carbon dioxide lasers for treating exogenous ochronosis. *J Cosmet Laser Ther* [Internet]. 2013;15(1):42–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23368689>
32. Grímes D. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet*. 2002;359(9301):145–9.
33. Daniela Prsico T, David Torres P. Niveles de evidencia y grados de recomendación: el sistema grade. *Rev Chil Anest*. 2014;43(4):357–60.

ANEXOS

ANEXO A - CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE ARTICULOS

NOMBRE DEL ARTICULO	AUTOR	AÑO	CRITERIOS INCLUSIÓN				CRITERIOS EXCLUSIÓN	CRITERIO
			AÑO	EDAD	TIPO DE ESTUDIO	LASER	PATOLOGIAS ANALIZADA OE	
			2000-2016	18 a 70 años	CASOS	QS		
[Role of dermoscopy and reflectance confocal microscopy as an aid in the diagnosis of exogenous ochronosis].	Cinotti E1, Labeille B2, Douchet C3, Cambazard F2, Perrot JL	2016	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	-*	-	RECHAZADO
Aesthetic Depigmentation of Gingival Smoker's Melanosis Using Carbon Dioxide Lasers.	Bhattar PA1, Zawar VP2, Godse KV1, Patil SP1, Nadkarni NJ1, Gautam MM	2015	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO
Changes in Melanin and Melanocytes in Mottled Hypopigmentation after Low-Fluence 1,064-nm Q-Switched Nd:YAG Laser Treatment for Melasma.	Simmons BJ1, Griffith RD, Bray FN, Falto-Aizpurua LA, Nouri K.	2015	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis	Lal M, Thakur M, Kashyap S	2014	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Treatment of exogenous ochronosis with advanced fluorescence technology.	Lee MD, Weiss E.	2014	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis.	Elgafy H, Lukens SB	2014	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO

Dermoscopic criteria for differentiating exogenous ochronosis from melasma	Khunger N, Kandhari R.	2013	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis	Jain A, Pai SB, Shenoi SD	2013	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis - successful outcome after treatment with Q-switched Nd:YAG laser.	Tan SK.	2013	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	ACEPTADO
Effect of combination of 1064 nm Q-switched Nd:YAG and fractional carbon dioxide lasers for treating exogenous ochronosis.	Kanechorn-Na-Ayuthaya P, Niumphradit N, Aunhachoke K, Nakakes A, Sittiwangkul R, Srisuttiyakorn C	2013	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	ACEPTADO
Exogenous ochronosis--a diagnostic challenge.	Tan SK	2010	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis in ethnic Chinese Asians: a clinicopathological study, diagnosis and treatment	Tan SK	2011	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Dermoscopic and reflectance confocal microscopic features of exogenous ochronosis	Gil I, Segura S, Martínez-Escala E, Lloreta J, Puig S, Vélez M, Pujol RM, Herrero-González JE	2010	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis in Asians.	Zawar V, Chuh A	2010	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Cutaneous annular sarcoidosis developing on a background of exogenous ochronosis: a report of two cases and review of the	Moche MJ, Glassman SJ, Modi D, W. Grayson	2010	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO

literature.								
Exogenous ochronosis.	Merola JF, Meehan S, Walters RF, Brown L.	2008	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Hydroquinone-induced exogenous ochronosis in Chinese--two case reports and a review.	Tan SK, Sim CS, Goh CL	2008	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis in a female Tunisian patient	Benmously-R Mlika, Sioud-Dhrif A, Ben Jennet S, Debbiche A, Ben Ayed M, S Fenniche, Mokhtar I.	2008	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis following hydroquinone for melasma.	Zawar VP, Mhaskar ST.	2004	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO
Pigmented coalescing papules on the dorsa of the hands: pigmented colloid milium associated with exogenous ochronosis	Gönül M, Cakmak SK, Kiliç A, T Gül, Heper AO.	2006	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis.	Huerta Brogeras M, Sánchez-Viera M.	2006	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Treatment of exogenous ochronosis with a Q-switched alexandrite (755 nm) laser.	Bellew SG, Alster TS.	2004	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	ACEPTADO
Primary multiple miliary osteoma cutis and exogenous ochronosis.	Bowman PH, Leshner JL Jr.	2001	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis.	Kramer KE, Lopez A, Stefanato CM, Phillips TJ.	2000	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	ACEPTADO

Exogenous ochronosis from hydroquinone bleaching cream.	AA Fisher.	1998	NO CUMPLE	-	-	-	-	RECHAZADO
Annular lesions in exogenous ochronosis.	Jordaan HF.	1996	NO CUMPLE	-	-	-	-	RECHAZADO
Exogenous ochronosis with allergic contact dermatitis from hydroquinone.	Camarasa JG, Serra-Baldrich E.	1994	NO CUMPLE	-	-	-	-	RECHAZADO
Annular granulomatous lesions in exogenous ochronosis are manifestation of sarcoidosis.	Jacyk WK.	1995	NO CUMPLE	-	-	-	-	RECHAZADO
Commentary on Q-Switched 660-nm Versus 532-nm Nd:YAG Laser for the Treatment for Facial Lentiginosities in Asian Patients.	Prachi A Bhattar, Vijay P Zawar, Kiran V Godse, Sharmila P Patil, Nitin J Nadkarni, Manjot M Gautam	2015	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis in a Chinese patient: use of dermoscopy aids early diagnosis and selection of biopsy site	Wen Liu Chun, Hong Liang Tey, Joyce Siang Ver Lee, Boon Kee Goh	2014	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Comparison of Nd:YAG Laser and Surgical Stripping for Treatment of Gingival Hyperpigmentation: A Clinical Trial.	Maryam Akhyani, Parvaneh Hatami, Zahra Yadegarfar, Alireza Ghanadan	2015	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis After Prolonged Use of Topical Hydroquinone (2%) in a 50-Year-Old Indian Female	Vijay Gandhi, Prashant Verma, Geetanjali Naik	2014	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO

Exogenous ochronosis	Avninder Singh, V. Ramesh	2014	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous Ochronosis	Paul B. Woolley	1952	NO CUMPLE	-	-	-	-	RECHAZADO
Exogenous ochronosis After Prolonged Use of Topical Hydroquinone (2%) in a 50-Year-Old Indian Female	Vijay Gandhi, Prashant Verma, and Geetanjali Naik	2012	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis: case report and literature review.	<u>Martins VM1, Sousa AR,</u>	2012	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis. An update on clinical features, causative agents and treatment options.	<u>Levin CY1, Maibach H.</u>	2001	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis hydroquinone induced: a report of four cases.	<u>Ribas J1, Schettini AP, Cavalcante Mde S.</u>	2010	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Use of dermoscopy for diagnosis of exogenous ochronosis.	<u>Romero SA1, Pereira PM, Mariano AV, Francesconi E, Francesconi VA.</u>	2011	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Transepidermal elimination in exogenous ochronosis. A report of two cases.	<u>Jordaan HF1, Van Niekerk DJ.</u>	1991	NO CUMPLE	-	-	-	-	RECHAZADO
Exogenous ochronosis and striae atrophicae following the use of bleaching creams.	<u>Bongiorno MR1, Aricò M.</u>	2005	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Ocronosis: experiencia en el uso de luz pulsada intensa en dos pacientes	<u>uan R Castro Ayarza,* Catalina Restrepo,* Héctor J Castellanos,*</u>	2010	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO

	<u>Elkin O Peñaranda*</u>							
Ocronosis endógena: descripción de un caso	José L. Díaz-Ramóna, Begoña Aseguinolazaa, M.ª Rosario González-Hermosaa, Ricardo González-Pérez, Blanca Catónb y Ricardo Soloetaa	2005	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	RECHAZADO
Ocronosis exógena: Revisión del tema a propósito de un caso por uso prolongado de hidroquinona.	Enrique Úraga, Juan Carlos Garcés, María Cecilia Briones, María Verónica Úraga, Andrea Lubkov.	2013	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Ocronose exógena inducida por hidroquinona: relato de cuatro casos	Jonas Ribas	2010	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
An update on clinical features, causative agents and treatment options.	Levin CY, H. Maibach	2004	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO
Hydroquinone-induced localized exogenous ochronosis treated with dermabrasion and CO2 laser.	Diven DG, Smith EB, Pupo RA, Lee M.	1990	NO CUMPLE	-	-	-	-	RECHAZADO
Evidence-Based Treatment for Melasma: Expert Opinion and a Review	<u>Krupa Shankar</u>	2014	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO
Hyperpigmentation Therapy: A	<u>Seemal R. Desai</u>	2014	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO

Review								
Evaluation of pain on use of electrosurgery and diode lasers in the management of gingival hyperpigmentation: A comparative study.	<u>Yisheng Wong,</u>	2015	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO
Paradoxes in dermatology	<u>Keshavmurthy A. Adya,</u>	2013	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO
Periorbital Hyperpigmentation: A Comprehensive Review	<u>Rashmi Sarkar</u>	2016	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous Ochronosis	Luke Maxfield1 * and David A. Gaston2	2015	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Hydroquinone-induced exogenous ochronosis: a report of four cases and usefulness of dermoscopy	R Charlín, CB Barcaui, BK Kac	2008	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	RECHAZADO
Erbium: YAG laser resurfacing for refractory melasma	RMP Manaloto, T Alste	1999	NO CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO
Exogenous ochronosis: an overview	PA Burke, HI Maibach	1997	NO CUMPLE	-	-	-		RECHAZADO
Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians	P Wattanakraj, R Mornchan...	2010	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO
Treatment of refractory melasma with the MedLite C6 Q-switched Nd: YAG laser and alpha arbutin: a prospective study	N Polnikorn	2010	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO
Review of skin-lightening agents	MI Rendon, JI Gaviri	2005	CUMPLE	-	-	-	NO CUMPLE	RECHAZADO
A retrospective analysis of the management of acne post-inflammatory hyperpigmentation using topical treatment, laser	S.G.Y. Ho ¹ ,	2011	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	NO CUMPLE	RECHAZADO

treatment, or combination topical and laser treatments in oriental patients								
---	--	--	--	--	--	--	--	--

* Elemento no evaluado por incumplimiento en alguno de los parámetros de inclusión anteriormente determinado.

- No reporta.

