

**LÁSER EXCIMER EN VITILIGO.
¿TRATAMIENTO EFECTIVO Y SEGURO PARA ESTA
ENFERMEDAD? REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICS)

Bogotá, D.C., Junio de 2013

**LÁSER EXCIMER EN VITILIGO.
¿TRATAMIENTO EFECTIVO Y SEGURO PARA ESTA
ENFERMEDAD? REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Autor

Irene De La Peña Castañeda, MD

Tutor Temático

Ángel Camilo Peñaranda, MD

Tutor Metodológico

Lina Sofía Morón Duarte, Epidemióloga

Trabajo de grado para optar el título de Especialista en Medicina Estética

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICS)**

Bogotá, D.C., Junio de 2013

AGRADECIMIENTOS

A los docentes de la Especialidad de Medicina Estética de La Universidad del Rosario, quienes motivaron el desarrollo del presente trabajo, en aras de ampliar el conocimiento en esta área de la medicina y ofrecer los mejores tratamientos posibles a los pacientes.

A la Doctora Lina Sofía Morón Duarte, por su aporte en esta área del conocimiento y gran apoyo durante el desarrollo de esta investigación. Gracias a su motivación y colaboración se logró dar a este trabajo un adecuado cumplimiento de las normas de calidad y exigencia que requiere una investigación de este nivel.

Al Dr. Ángel Camilo Peñaranda, por su actitud permanente de escucha y apoyo. Gracias por su buena disposición y por haber incentivado mi trabajo, y estimulado en todo momento el desarrollo del mismo.

A la Doctora Magda Rodríguez Paipilla y el Doctor Rodolfo Rodríguez Gómez, especialistas en Epidemiología, por sembrar en mí la semilla de la investigación.

A la Dra. Ángela Motta, por su capacidad de enseñar los temas de nuestra especialidad, por su apoyo y disposición de colaboración constante, sin los cuales no hubiese sido posible alcanzar esta meta.

A mis Maestros, Juan Carlos Erazo, Claudia Bernal, Adriana Venegas, Zamira Yanine, Sara Gutiérrez, Adrian Ríos, Hernando Harker, Erik Hernández y Paola Amado; por motivarme siempre a trabajar y crecer. Gracias por su apoyo y asesoría.

A mi familia por su apoyo y amor incondicional. Agradezco su continua motivación durante el proceso. Gracias por innumerables consejos y palabras de aliento.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN | 9 |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 10 |
| 3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 12 |
| 4. JUSTIFICACIÓN | 13 |
| 5. MARCO TEÓRICO..... | 15 |
| 5.1 Introducción | 15 |
| 5.2 Etiología..... | 15 |
| 5.3 Cambios histológicos..... | 17 |
| 5.4 Clínica..... | 17 |
| 5.5 Diagnóstico..... | 19 |
| 5.6 Manejo Actual del Vitiligo..... | 20 |
| 5.7 Láser en Vitiligo..... | 21 |
| 6. OBJETIVOS | 24 |
| 6.1. Objetivo general..... | 24 |
| 6.2. Objetivos específicos. | 24 |
| 7. METODOLOGÍA | 25 |
| 7.1. Tipo y diseño general del estudio..... | 25 |
| 7.1.1. Tipo de estudio..... | 25 |
| 7.1.2. Tipo de estudios incluidos..... | 25 |
| 7.1.3. Tipo de participantes en los estudios | 25 |

| | |
|---|----|
| 7.2. Métodos de búsqueda para la identificación de los artículos..... | 25 |
| 7.2.1. Términos de búsqueda utilizados..... | 25 |
| 7.2.2. Búsquedas electrónicas..... | 25 |
| 7.2.3. Fuentes de información..... | 26 |
| 7.2.4. Herramientas adicionales para la búsqueda..... | 26 |
| 7.2.5. Búsqueda de literatura gris..... | 27 |
| 7.2.6. Sintaxis de búsqueda..... | 27 |
| 7.3. Selección de los estudios..... | 27 |
| 7.3.1. Extracción de los datos..... | 27 |
| 7.3.2. Tipo de intervención..... | 27 |
| 7.3.3. Tipo de medida de resultado..... | 27 |
| 7.4. Hipótesis de investigación..... | 28 |
| 7.5. Criterios de selección..... | 28 |
| 7.5.1. Criterios de inclusión..... | 28 |
| 7.5.2. Criterios de exclusión..... | 29 |
| 7.7. Control de sesgos..... | 29 |
| 7.8. Plan de análisis..... | 30 |
| 7.9. Evaluación de niveles de evidencia..... | 30 |
| 7.10. Limitaciones de esta revisión..... | 31 |
| 7.11. Consideraciones éticas..... | 31 |
| 7.12. Conflictos de interés..... | 31 |
| | |
| 8 . CRONOGRAMA..... | 32 |
| 9 . PRESUPUESTO..... | 34 |
| 10 . RESULTADOS..... | 35 |
| | |
| 11. DISCUSIÓN..... | 37 |
| | |
| 12. CONCLUSIONES..... | 40 |
| | |
| 13. BIBLIOGRAFÍA..... | 42 |

Lista de Figuras y tablas

| | |
|--|----|
| Figura 1. <i>Cambios histológicos en vitiligo</i> | 16 |
| Figura 2. <i>Patrón de distribución de las lesiones del vitiligo</i> | 18 |
| Figura 3. <i>Re pigmentación folicular con láser excimer</i> | 21 |
| Figura 4. <i>Flujograma de búsqueda de estudios</i> | 32 |
| Figura 5. <i>Número de pacientes según foto tipo</i> | 33 |
| Figura 6. <i>Localización de lesiones que presentaron pigmentación positiva.</i> | 34 |

Lista de Tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1. <i>Clasificación clínica de vitiligo</i> | 18 |
| Tabla 2. <i>Sintaxis de búsqueda</i> | 27 |
| Tabla 3. <i>Clasificación del vitiligo según la localización de las lesiones</i> | 28 |
| Tabla 4. <i>Grados de recomendación.</i> | 30 |
| Tabla 5. <i>Niveles de evidencia</i> | 31 |
| Tabla 6. <i>Evaluación de niveles de evidencia</i> | 33 |
| Tabla 7. <i>Características demográficas</i> | 34 |
| Tabla 8. <i>Repigmentación según zona topográfica.</i> | 35 |
| Tabla 9. <i>Parámetros empleados en las lesiones que presentaron pigmentación positiva...</i> | 35 |

Lista de Anexos

| | |
|---|----|
| Anexo 1. <i>Herramientas adicionales de búsqueda de información</i> | 45 |
| Anexo 2. <i>Estudios excluidos</i> | 45 |
| Anexo 4. <i>Estudios incluidos</i> | 48 |
| Anexo 5. <i>Escala de Jadad</i> | 49 |

RESUMEN

Introducción: El vitíligo es una enfermedad prevalente en nuestro medio con una prevalencia del 2% de la población mundial. Los síntomas de esta enfermedad son principalmente estéticos al manifestarse como máculas acrómicas, simétricas en las extremidades y en rostro donde genera la mayor estigmatización de los pacientes. Actualmente ningún tratamiento provee mejoría pronta y permanente de los síntomas.

Objetivo: Determinar la efectividad del Láser Excimer 308 nm en el tratamiento del vitíligo por medio de una revisión sistemática de la literatura. **Métodos:** Búsqueda sistemática de ensayos clínicos y estudios cuasiexperimentales en las bases de datos más importantes acerca de la efectividad del Láser Excimer 308 nm en la repigmentación de los pacientes adultos con vitíligo. Se evaluó su calidad metodológica. **Resultados:** De 862 artículos encontrados se escogieron 40 artículos potenciales de los cuales dos fueron incluidos en esta revisión. El láser Excimer 308 nm como monoterapia presenta una pigmentación efectiva ($\geq 50\%$) en 28.03% de las áreas tratadas, de los cuales 72.9% se localizaron en áreas sensibles a radiación ultravioleta y 27.02% en zonas no sensibles. Inicio de pigmentación a la sesión número 13 (un mes post inicio del tratamiento). El láser fue seguro y bien tolerado. **Conclusión:** La evidencia sugiere que el tratamiento con Láser Excimer 308 nm, como monoterapia, es una alternativa terapéutica para lograr repigmentación pronta de las máculas acrómicas del vitíligo en áreas sensibles a radiación ultravioleta. Deben considerarse estudios que evalúen combinaciones de fármacos y Láser en el tratamiento de vitíligo.

Palabras clave: Vitiligo, Excimer Láser, Láser treatment.

ABSTRACT

Introduction: Vitiligo is a common disease in our country with a prevalence of 2% of the world population. The symptoms of this disease primarily affect the aesthetic appearance of the patients with achromic and symmetrical macula on the limbs and face where it generates greater stigmatization of patients. Currently no treatment provides rapid and permanent improvement of symptoms. **Objective:** Determine the effectiveness of 308 nm Excimer Láser for the treatment of vitiligo through a systematic review of the literature. **Methods:** Systematic search of clinical trials and quasi-experimental studies in major databases on the effectiveness of Excimer Láser 308 nm in the repigmentation of adult patients with vitiligo. We assessed methodological quality. **Results:** Of 862 articles found 40 potential articles were selected and analyzed from which two were included in this review. Excimer láser as mono therapy presents an effective pigmentation ($\geq 50\%$) in 28.03% of the treated areas, of which 72.9% were located in areas sensitive to ultraviolet radiation and 27.02% in non-sensitive areas. Initiation of pigmentation was obtained to session number 13 (one month after beginning of treatment). The láser was safe and well tolerated. **Conclusions:** The evidence suggests that treatment with 308 nm Excimer Láser, as mono therapy, is an alternative therapy to achieve rapid repigmentation of vitiligo macula in ultraviolet sensitive areas. More studies evaluating drug combinations and Láser in the treatment of vitiligo are needed.

Key word: Vitiligo, Excimer Láser, Láser treatment.

1. INTRODUCCIÓN

El Vitíligo se considera actualmente una enfermedad autoinmune aunque el mecanismo fisiopatológico exacto no está claro. Histológicamente se evidencia una reducción significativa de melanocitos en la capa basal de la epidermis, los cuales son las células encargadas de la generación del pigmento natural de la piel; la melanina. (3) Cuando estas células están ausentes, la piel toma un aspecto blanco en manchas geográficas.

Las manifestaciones clínicas del vitíligo se caracterizan entonces por la presentación de maculas blanquecinas acrómicas principalmente en las superficies de las extremidades y en el rostro. La enfermedad no presenta ninguna afección orgánica diferente a la piel y es por esto que las manifestaciones de esta enfermedad son exclusivamente estéticas. El tratamiento del vitíligo hasta el día de hoy es muy poco esperanzador ya que esta enfermedad, al ser considerada una enfermedad autoinmune, es tratada principalmente con inmunosupresores tópicos o sistémicos. (9) Los corticoides son el estándar del tratamiento con efectividad tardía, nunca llevan a la recuperación total y se asocian a múltiples efectos adversos. Es por lo anterior que se han investigado tratamientos alternos que den mayores resultados y más tempranos como la fototerapia con radiación ultravioleta con rayos UVB, inmunomoduladores sistémicos, derivados de la vitamina D, despigmentantes y hasta la cirugía correctiva. Sin embargo no llenan las expectativas de los pacientes y no tienen efecto temprano y permanente. (10)

En la última década, la tecnología Láser ha aumentado sus usos en medicina gracias a que cada vez hay mejores equipos y mejor conocimiento de las propiedades de los láseres en sus diferentes longitudes de onda. Hoy en día el láser Excimer de 308 nm se considera una nueva opción terapéutica para el vitíligo, con evidencia en la literatura que confirma que esta tecnología puede ser un elemento importante en el manejo de esta enfermedad. (13) En este estudio se reúne toda la evidencia con respecto a la efectividad de la tecnología láser Excimer 308 nm en el manejo del vitíligo como mono terapia, siendo éste el principal objetivo de este trabajo de investigación.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Vitiligo es una enfermedad que afecta al 0.1 – 2% de la población mundial.¹ Tienen una relación familiar importante del 18% reportado en la literatura.² Se puede manifestar después del nacimiento pero la edad de presentación más común es de 20 años.³ Las lesiones de esta enfermedad son muy estigmatizantes, ya que las manchas acrómicas simétricas afectan principalmente el rostro y extremidades, pero puede afectar todo el cuerpo.

La importancia de esta enfermedad está en que tiene un efecto psicológico en los pacientes ya que esta enfermedad se ha visto muy relacionada a estrés social y emocional asociado a baja autoestima, ansiedad social, depresión y rechazo por la gente a su alrededor.⁴

El tratamiento para esta enfermedad no ha evolucionado significativamente durante los últimos años y los resultados obtenidos con los tratamientos habituales tardan mucho en aparecer y no tienen una efectividad satisfactoria. Debido a esto, los pacientes con vitiligo son considerados entre los mayores consumidores de cosméticos en el mundo puesto que el camuflaje de estas lesiones es lo que logra disimular las manifestaciones de la enfermedad ante la sociedad.

Por otra parte, los avances relacionados con la fisiopatología del Vitiligo no han sido muchos; con lo que se deduce que llegar a una cura para esta enfermedad no se visualiza en el futuro cercano.

Considerando que los efectos de esta enfermedad son principalmente estéticos, le corresponde a la especialidad de Medicina Estética asumir estos procedimientos con tecnología de punta, para obtener así una mejor respuesta al tratamiento de estos pacientes.

¹ Vitiligo therapy Torello Lotti, Samantha Berti[†] & Silvia Moretti, Expert Opin. Pharmacother. (2009) 10(17):2779-2785
University of Florence, Department of Dermatological Sciences, Via della Pergola, 60, 50121 Florence, Italy

² Mason CP, Gawkrödger DJ. Vitiligo presentation in adults. Clin Exp Dermatol 2005; 30:344–5.

³ Guideline for the diagnosis and management of vitiligo, British Journal of Dermatology 2008 159, pp1051–1076

D.J. Gawkrödger, A.D. Ormerod, L. Shaw, I. Mauri-Sole, M.E. Whitton,*_ M.J. Watts, A.V. Anstey, J. Ingham and K. Young,

⁴ IBID

Actualmente el láser como tratamiento para el vitíligo es esperanzador para los pacientes ya que en la literatura se reporta adecuado efecto en la pigmentación con esta tecnología y de manera temprana. Sin embargo no hay en la literatura una recopilación que reúna toda la información de esta tecnología en el manejo del vitíligo a manera de revisión sistemática de la literatura.

Es muy relevante la realización de este trabajo de investigación si se tiene en cuenta que con su resultado se puede concluir si la tecnología láser efectivamente puede ser considerada como manejo para el vitíligo y de ser así, entrenar a los profesionales de la especialidad de Medicina Estética en el manejo láser de esta enfermedad.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Se tuvieron en cuenta cuatro aspectos fundamentales. En primer lugar, la pregunta se orientó en el *problema* que motiva la presente investigación; es decir, el manejo efectivo del Vitíligo. En segundo lugar, el enfoque estuvo en la *intervención utilizada*, en este caso, el Láser Excimer 308 nm. El tercer aspecto fue el *resultado* a estudiar o desenlace, que se centra en la mejoría clínica dada por la repigmentación de las maculas de vitíligo expresada en porcentaje. El cuarto aspecto estuvo enfocado en *estudios* que aportaran la mejor información para análisis de la técnica utilizada; es decir, estudios clínicos cuasi-experimentales. Los cuatro aspectos fundamentales de la investigación son los siguientes:

1. Tratamiento del Vitíligo.
2. Láser Excimer 308 nm.
3. Porcentaje de repigmentación de las maculas acrómicas.
4. Ensayos clínicos cuasi experimentales

Teniendo en cuenta estos puntos utilizamos la estrategia PICO para construir la pregunta de investigación:

P: Pacientes adultos con diagnóstico vitiligo

I: Tratamiento con el Láser Excimer 308 nm.

C: Maculas acrómicas de vitíligo control (no reciben el tratamiento) vs Maculas acrómicas tratadas con Láser Excimer.

O: Mejoría objetiva de la repigmentación (%)

Así entonces, la pregunta de investigación es:

¿Es el tratamiento con Láser Excimer 308 nm efectivo para producir repigmentación de las máculas acrómicas en pacientes adultos con diagnóstico de Vitíligo?

4. JUSTIFICACIÓN

El manejo actual del Vitiligo se basa en las guías de manejo más actualizadas que son las guías británicas del British Journal of Dermatology del 2009. Estas especifican que el manejo del vitiligo se inicia con esteroides tópicos por 2 meses. Si no se presenta mejoría sugiere iniciar inhibidores de la Calcineurina como el Tacrolimus o Pimecrolimus tópico. La despigmentación tópica se debe considerar en casos muy severos. Si no hay mejoría, las guías sugieren terapia adyuvante con Fototerapia UVB y UVA solo para los pacientes que no responden a los tratamientos conservadores.

La terapia sistémica con inmunomoduladores y corticoides sistémicos como la Dexametasona solo se debe usar en pacientes para evitar la progresión de la enfermedad, y la cirugía de colgajos se considera una excelente opción para la recuperación estética pero es una terapia muy invasiva y con los riesgos característicos de una intervención quirúrgica.⁵

Los niveles de evidencia de estos tratamientos son: Corticoides tópicos evidencia B, Despigmentación evidencia D, Fototerapia UVB evidencia D, Corticoide Sistémico evidencia B, Tratamiento Quirúrgico evidencia A.⁶

En estas guías se reporta efectividad del 76% del tratamiento Láser Excimer sin embargo lo consideran como terapia alternativa ya que se necesita más evidencia para poder considerarlo como terapia de primera línea.

Actualmente en la literatura científica hay más de 30 artículos que evalúan y confirman la efectividad del láser en el manejo del vitiligo. Se encuentran estudios clínicos aleatorizados en los que se confirma la efectividad de la tecnología láser. Ejemplo de estos estudios son: “Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308-nm Excimer láser alone or in combination with topical hydrocortisone 17-butyrate cream in the treatment of vitiligo of the face and neck” del BJM 2008 159, pp1186–1191 y

⁵ Guideline for the diagnosis and management of vitiligo, D.J. Gawkrödger, A.D. Ormerod, British Journal of Dermatology, 2009 159, pp1051–1076

⁶ Ibid

“Clinical efficacy of a 308 nm Excimer laser in the treatment of vitiligo de Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine 26, 138–142”

Realizar esta revisión sistemática de la literatura de todos los artículos que hacen referencia a la efectividad del láser en el vitiligo es necesaria para recopilar las conclusiones de estos en un solo documento que sirva de base para la consideración del manejo del vitiligo con este tipo de tecnología y que condense la efectividad real y los parámetros con los que se debe emplear el láser según la evidencia. Es importante resaltar que la tecnología láser EXCIMER 308 nm ha llegado a Colombia recientemente y se está empleando para el manejo del vitiligo.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 INTRODUCCIÓN

El vitíligo es una dermatosis adquirida y permanente que se caracteriza por la presentación de Máculas acrómicas circunscritas en la superficie de la piel que tienden a aumentar de tamaño de manera centrífuga con el tiempo. Afecta al 0,1-2% de la población Mundial independientemente de la edad, sexo, raza o localización geográfica. La prevalencia es mayor en las razas con fototipos altos; se reporta una prevalencia del 4% en México y el sur de Asia. Hombres y mujeres son igualmente afectados aunque en algunos artículos se reporta una mayor frecuencia en mujeres. Esto puede estar relacionado a que son ellas las que más consultan por su preocupación estética.

Esta enfermedad es asintomática y no pone en riesgo la supervivencia de los pacientes. Solo presentan las máculas acrómicas las cuales son todo un desafío estético.

El curso clínico inicia con la aparición de pequeñas áreas de despigmentación completa sin ser precedidas de signos inflamatorios. En la literatura se reporta que el 50% de los casos se presentan antes de los 20 años de edad. Pico de presentación entre los 10 y 30 años. Las lesiones per sé son asintomáticas. La enfermedad progresa con el aumento de tamaño de las máculas y la aparición de nuevas lesiones. Se ha reportado la repigmentación espontánea de lesiones de vitíligo; sin embargo, ésta es parcial y solo sucede en muy pocos pacientes (10-20%), principalmente niños.

5.2 ETIOLOGÍA

La etiología del Vitíligo es desconocida; sin embargo, se han creado diferentes teorías que explican su patogenia. Estas son: la teoría Genética, Autoinmune, Neurológica y Tóxica. Ninguna de estas teorías explica completamente las observaciones clínicas y experimentales del vitíligo.

5.2.1 TEORÍA GENÉTICA: Los pacientes con vitíligo tienen un familiar con la misma patología en una frecuencia del 6.5-38%. Se ha descrito un patrón de herencia autosómico

dominante pero con una penetrancia variable y sin seguir el patrón de herencia mendeliano. Los últimos estudios consideran una herencia compleja y poligénica con una variedad de genes involucrados. Se han relacionado los antígenos leucocitarios humanos (HLA) con la presentación de la enfermedad, pero no se han podido relacionar de manera universal con ésta. Algunos de estos antígenos son HLA DR4, B13, BW35 y A30.

5.2.2 TEORÍA AUTOINMUNE: Propone como causa de la pérdida de melanocitos una respuesta autoinmune. Esta teoría ha surgido gracias a la relación del vitiligo con otras enfermedades autoinmunes como Tiroiditis autoinmune, Diabetes tipo I, Enfermedad de Addison, Anemia Perniciosa y Alopecia Areata. En varios estudios se han identificado autoanticuerpos contra melanocitos y se ha confirmado que la cantidad de autoanticuerpos tiene relación con la severidad y presentación clínica del vitiligo.

5.2.3 TEORIA NEURAL: Esta teoría sugiere que las terminaciones nerviosas secretan mediadores neuroquímicos citotóxicos contra las células pigmentarias. Esta teoría explica la aparición de lesiones en dermatomas y territorios propios de nervios específicos. También explica el porqué las lesiones aparecen o aumentan de tamaño después de un episodio de estrés emocional o después de desordenes neurológicos como Encefalitis viral y Síndrome de Horner.

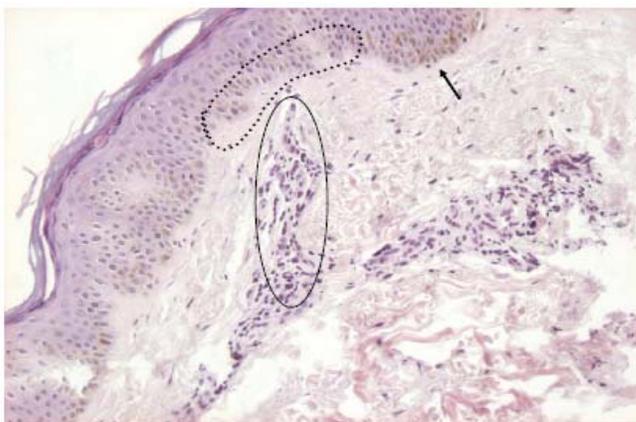


FIGURA 1. Infiltrado linfocítico (ovalo) subyacente a área despigmentada (punteada). La flecha apunta al área de melanocitos HMB-45 positivos adyacentes a la lesión. Tomado de Ruiz-Argüelles A. et al. Apoptosis of melanocytes in vitiligo results from antibody penetration, Journal of Autoimmunity 29 (2007) 281-286

5.2.4 TEORÍA AUTOTÓXICA: Esta teoría describe una alteración en el mecanismo de eliminación de los metabolitos o precursores del proceso de melanogénesis (dopa, dopacromo, 5,6 dihidroxiindol) que son tóxicos para los propios melanocitos. Se genera una acumulación de radicales libres y

radicales indol, los cuales destruyen las células pigmentarias.

5.2.5 Actualmente se considera la TEORÍA CONVERGENTE en la que se fusionan todas las teorías en una, dado que los pacientes presentan gran variedad de formas clínicas y diferentes tipos de presentación las cuales pueden explicarse con las diferentes teorías ya expuestas.

5.3 CAMBIOS HISTOLÓGICOS

Histológicamente estas lesiones se caracterizan por ausencia total de melanina y melanocitos en el marco de una epidermis y dermis normal. En un 48-80% de las lesiones se puede encontrar espongiosis focal asociada a infiltrado mononuclear. El mecanismo de pérdida de melanocitos es la Apoptosis y no la necrosis. (Figura 1).

5.4 CLÍNICA

La presentación clínica de la enfermedad se puede clasificar según la presentación de las máculas acrómicas. Hay tres clases de vitíligo clínico: Localizado, Generalizado y Universal (Tabla 1 y Figura 2). Se considera vitíligo universal cuando hay una acromía de más del 80% de la superficie corporal. El *Vitíligo generalizado* puede ser Acrofacial cuando se afecta la cara y las extremidades distales, o *Vulgar* (el más común) cuando el paciente presenta múltiples y dispersas maculas acrómicas en toda la superficie corporal que se distribuyen de manera simétrica. Se clasifica al vitíligo como generalizado *mixto* cuando hay una combinación de lesiones acrofaciales con vulgares.

El *vitíligo localizado* es *focal* cuando solo una o más maculas se encuentran en un área del cuerpo pero no compromete un dermatoma completo. Cuando las lesiones si comprometen un dermatoma, se clasifica como segmentario (presentación menor frecuente). El vitíligo que afecta las mucosas también se clasifica como localizado.

| Tabla 1. Clasificación patrón de distribución | | |
|---|-----------------------|--------------------|
| VITÍLIGO LOCALIZADO | VITÍLIGO GENERALIZADO | VITÍLIGO UNIVERSAL |
| Focal | Acrofacial | Universalis |
| Segmentario | Vulgar | |
| Afección a mucosas | Mixto | |

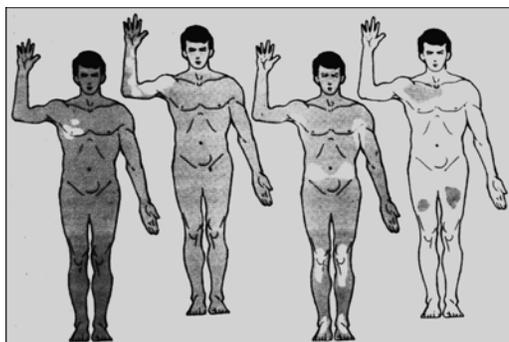


Figura 2. Patrón de distribución de las lesiones de Vitiligo: De izquierda a derecha: vitiligo focal, vitiligo segmentario, vitiligo vulgar y vitiligo universal. Tomado de Le Poole C. Vitiligo, Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, Vol16, No 1 (March), 1997: pp 3-14

Las máculas generalmente se rodean de áreas de hiperpigmentación y de hipopigmentación de la piel lo que lleva a la presentación clínica de vitiligo tricrómico por los tres colores que se presentan.

Las lesiones blanquecinas se acompañan de canicie en el área del cuero cabelludo, cejas y pestañas por pérdida de los melanocitos en los folículos pilosos.

El curso de la enfermedad es por lo general impredecible; sin embargo. Generalmente es progresiva. Las lesiones aumentan en extensión y numero con el tiempo. En la mayoría de los pacientes la enfermedad logra una estabilización. pero después de varios años de alcanzarla, pueden presentarse nuevas lesiones o aumento del tamaño de las que ya están presentes. La repigmentación completa y estable no se logra después de establecida la enfermedad de manera espontanea.

Los pacientes con vitiligo tienen mayor tendencia a presentar ansiedad, depresión, síntomas obsesivos e hipocondriasis. Se ha considerado el Estrés en la etiología de esta enfermedad ya que este aumenta la secreción de hormonas neuroendocrinas las cuales alteran el sistema inmune y la concentración de neuropeptidos que finalmente alteran la inmunidad de los melanocitos de la piel y de los folículos pilosos.

5.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es principalmente clínico basado en el hallazgo de las lesiones acrómicas bien delimitadas en la piel, que tienden a aumentar de tamaño de manera centrifuga y que no tienen asociación a inflamación previa.

Es necesario descartar los diagnósticos diferenciales según la historia clínica y la semiología del paciente.

5.5 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES:

Entre los diagnósticos diferenciales encontramos: Nevus Depigmentosus, Hipomelanosis de Ito, Esclerosis Tuberosa, Piebaldismo, Tiña versicolor, Liquen escleroso y atrófico, Morfea, Sarcoidosis, Lepra, Sífilis terciaria, Hipopigmentación post inflamatoria, Pitiriasis Alba, Leucodermia química y Leucodermia asociada a melanoma.

5.6 MANEJO ACTUAL DEL VITÍLIGO:

Partiendo de la base de que el Vitíligo tiene un gran componente autoinmune, los tratamientos actuales emplean como pilares de tratamientos a medicamentos inmunomoduladores. Actualmente hay 8 guías de práctica clínica para el manejo del vitíligo y todas coinciden en especificar que el pilar del tratamiento de la enfermedad son los Corticoides tópicos. Se han hecho estudios con corticoides de baja, mediana y alta potencia pero la recomendación de las guías de manejo hacen énfasis en el uso de corticoides tópicos del tipo Dexametasona, Betametasona o Mometasona. Con las posibles complicaciones de estos medicamentos tópicos como las telangiectasias, hipertrichosis, acné y la atrofia (ya reportados en la literatura con su uso prolongado (4 meses)), estos deben usarse de manera periódica. Esto es lo que hace que la efectividad de los tratamientos tópicos con corticoide sean poco notorios y muy tardíos. Los corticoides siguen siendo el tratamiento de primera línea para esta entidad pero su mecanismo de acción como repigmentantes no está claro. Hay evidencia en la literatura que confirma que el uso de corticoides disminuye los niveles séricos de anticuerpos antimelanocitos.

Se han introducido nuevos medicamentos de tipo Pimecrolimus y Tacrolimus que son inhibidores de la calcineurina limitando así la actividad de transmisión de señales de los linfocitos T y la transcripción de IL-2. Sin embargo con estos medicamentos tópicos no se adquieren buenos resultados a largo plazo.

Con la fototerapia PUVA, en la que se emplea la combinación de Psoralenos + radiación UVA artificial o natural (PUVASOL) y con rayos ultravioleta de tipo B (310-315 nm) también se reportan buenos resultados con repigmentación del 70 % a los 12 meses del tratamiento sin embargo tiene muchas contraindicaciones y efectos adversos. Es importante resaltar que con la fototerapia no es posible realizar un tratamiento específico en las lesiones acrómicas del vitíligo, sino que es necesario tratar un área específica del cuerpo incluyendo las áreas afectadas por la enfermedad y las áreas circundantes. Por lo anterior, es necesario un manejo adecuado de la dosimetría para lograr un efecto deseado en las áreas acrómicas sin generar efectos adversos en las áreas eucrómicas. Además, los estudios con adecuado seguimiento mostraron una notable disminución de la pigmentación lograda por este medio, en los meses post tratamiento⁷.

Con respecto a la terapia sistémica, se realiza con Corticoides sistémicos, el efecto es adecuado; sin embargo, tiene un alto riesgo de síndrome de Cushing ya que debe ser por tiempo prolongado.⁸

En el caso del vitíligo universalis, el objetivo del tratamiento se basa en la despigmentación de las pocas áreas pigmentadas. Esto se logra con el uso del monobenzil dimetil éter en aplicación tópica.

Ninguno de los tratamientos descritos tiene una efectividad cercana al 100% y no brinda mejoría pronta para los pacientes y además cada uno se asocia con sus respectivos riesgos y complicaciones.

⁷ GUIDELINES, An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report S,H,IBBOTSON, D,BILSLAND, British Journal of Dermatology 2004; 151: 283-297,

⁸ Guideline for the diagnosis and management of vitiligo, British Journal of Dermatology 2008 159, pp1051-1076

5.6 EL LÁSER EN VITÍLIGO:



Figura 3. A) Paciente con vitiligo en frente antes de tratamiento. B) Repigmentación periférica y perifolicular después de 15 sesiones con Láser Excimer 308 nm. C) Repigmentación total después de 22 sesiones. Tomado de Taneja A. 308-nm excimer láser for the treatment of localized vitiligo International Journal of Dermatologv 2003.42. 658–662

El láser es un acrónimo que quiere decir en español, Luz amplificada por emisión de radiación estimulada. La teoría del láser fue descrita a partir del siglo XX. Por medio de la manipulación de la emisión de fotones de los electrones de un determinado elemento, se logra obtener una luz monocromática, unidireccional y coherente que actúa en un tejido al hacer transferencia de energía. El objetivo de un tratamiento láser en la piel es actuar en un tejido diana sin alterar el tejido circundante, generando ablación, vaporización o en este caso la estimulación celular, específicamente de los melanocitos.⁹

El manejo del Vitiligo con el láser inició en el año 2001 en el que se realizó un ensayo clínico con un paciente masculino con vitiligo quien fue tratado con láser de Xenon. Se obtuvo un adecuado resultado con un aumento de la pigmentación de las maculas acrómicas a las 2 semanas de tratamiento. A partir de ese momento se iniciaron los ensayos clínicos con diferentes equipos láser para el manejo de esta enfermedad.

Se ha descrito en la literatura, que el láser en longitudes de onda ultravioletas genera en el tejido una activación de las células madre, localizadas en el bulbo piloso de las unidades pilosebáceas. Estas inician una replicación y diferenciación en melanocitos, las cuales migran a la epidermis acrómica de los pacientes con vitiligo y generan una pigmentación

⁹ Applications of the 308-nm Excimer Láser in Dermatology, A. Farkas and L. Kemeny, Láser Physics, 2006, Vol. 16, No. 5, pp. 876–883., Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged, Hungary

alrededor de cada folículo. La pigmentación peri folicular avanza hasta que se alcanza el color de la piel Eucrómica. (Figura 3).

5.7 EL LÁSER EXCIMER 308 nm:

En la literatura médica se encuentran artículos que confirman efectividad del Láser Excimer con longitud de onda 308 nm en el tratamiento del vitíligo. Es un láser con medio activo gaseoso de Xenon (XeCl). La luz del láser es entregada al tejido por una fibra óptica con un tamaño de spot de 10-30 mm en promedio, lo que permite un tratamiento localizado de las lesiones acómicas del vitíligo sin afectar la piel circundante. Gracias a esto es posible entregar mayor energía a las máculas obteniendo mayor efectividad en la repigmentación sin producir efectos adversos en el tejido sano. Tiene un pulso de 30 ns, frecuencia de 200Hz y la fluencia inicial de tratamiento que se encuentra en un rango de 50-100 mJ/cm² de acuerdo al modelo hasta una dosis máxima de 2100 mJ/cm². Las sesiones se realizan de una a 3 veces a la semana. La dosis inicial del tratamiento depende de la *Dosis Eritematógena Mínima* (dosis de energía necesaria para generar la reacción de eritema- enrojecimiento en la piel.)

En un estudio realizado por Jeong Eun Do, Jae Yong Shin et all (21) en el 2011 en el que realizaron un análisis retrospectivo de la respuesta de los pacientes con vitíligo al láser Excimer 308 nm encontraron repigmentación mayor al 50% en el 82% de los pacientes con solo una sesión semanal por 3 meses. En el seguimiento a largo plazo se confirmó que después de 6 meses los cambios obtenidos persistían. F. Le Duff et all (32) en el 2010 comparó el efecto del láser Excimer 308 nm en tratamiento para vitíligo vs la radiación ultravioleta, confirmando repigmentación efectiva de mínimo 50% con menor eritema e inflamación que la fototerapia con luz ultravioleta. En el 2010 John A. Mouzakis, MD et all. (27) confirmó la respuesta rápida del láser Excimer 308 nm en coadyuvancia con Calcipotriol (derivado de la vitamina D) en el tratamiento del vitíligo facial. En este estudio se obtuvo repigmentación mayor del 75% en menos de 10 sesiones. Efecto que perduró durante el seguimiento por un año.

F. Sassi et all (31) realizaron en el 2008 un estudio aleatorizado comparó la efectividad del láser Excimer 308 nm como monoterapia vs la combinación de este Láser con

Hidrocortisona tópica confirmando que la terapia en combinación obtiene resultados similares al Láser Excimer 308 nm como monoterapia con repigmentación superior al 70% en 12 semanas.

En 2010 Xiu-Ying Zhang et all (33) confirmó la efectividad clínica del Láser Excimer 308 nm en tratamiento de vitiligo con repigmentación desde el 51 hasta el 89% entre los pacientes del estudio, con duración del efecto mayor de 2 años. En este mismo año Yun-Seok Yang y colaboradores (34) compararon, en un estudio clínico aleatorio, la efectividad del Láser Excimer 308 nm respecto a la luz ultravioleta UVB de banda estrecha. Se obtuvieron resultados similares con repigmentación mayor al 60%, pero es importante recordar que los efectos secundarios y las contraindicaciones de la radiación ultravioleta no las presenta el láser Excimer 308 nm.

Los estudios realizados con el Láser Excimer 308 nm para el tratamiento del vitiligo reportan efectos adversos leves, localizados y transitorios, sin efectos sistémicos como los que presentan otros tipos de tratamientos como el realizado con PUVA. Los efectos secundarios locales reportados son eritema, ampollas, pigmentación peri lesional (infrecuente), sensación de quemadura y prurito.

Con los estudios previamente citados se puede observar que el equipo Láser Excimer de 308 nm, muestra una gran efectividad en los pacientes con vitiligo de manera temprana y prácticamente sin complicaciones. Además se ha demostrado que el efecto del láser se mantiene en el tiempo.

También es importante resaltar la posibilidad de combinar el láser con tratamientos tópicos para potenciar su efecto.

El Láser Excimer 308 nm es una gran posibilidad para los pacientes con vitiligo ya que se obtienen resultados visibles, a corto tiempo con pocos efectos adversos.

Actualmente no hay en la literatura un documento que contenga toda la evidencia del láser Excimer 308 nm en el tratamiento del vitiligo como monoterapia, que evalúe su efectividad y señale los parámetros necesarios para obtener estos efectos. Ese es el objetivo de este trabajo de investigación.

6. OBJETIVOS

6.1.Objetivo general

Determinar la efectividad y seguridad del Láser Excimer 308 nm como monoterapia en el tratamiento de Vitiligo en adultos a través de revisión sistemática de la literatura que reúna la evidencia científica

6.2.Objetivos específicos.

- Evaluar la efectividad reportada de la terapia láser para vitiligo como monoterapia de los artículos recopilados y seleccionados según su metodología y evidencia.
- Reportar(informar sobre) los efectos adversos encontrados en la literatura del tratamiento de vitiligo con Láser Excimer 308 nm
- Reportar los parámetros y las condiciones con las que se obtienen los mejores resultados con el Láser Excimer como monoterapia en el tratamiento del vitiligo.

7. METODOLOGÍA

7.1. Tipo y diseño general del estudio

7.1.1. Tipo de estudio

Este estudio corresponde a una revisión sistemática de la literatura. Para su realización se utilizó el programa de Cochrane Revman 5.

7.1.2. Tipo de estudios incluidos

Dado que el enfoque de esta revisión se centra en el estudio de un tipo de intervención, los estudios incluidos corresponden a ensayos clínicos aleatorizados cuasi experimentales. Es importante resaltar que el doble cegamiento del tratamiento en los diferentes artículos no es posible ya que no se puede evitar que el médico tratante observe las áreas tratadas con el láser o los parámetros en el dispositivo. Así mismo para el paciente es fácil identificar las áreas que fueron tratadas con el láser y no hay mecanismos para generar tratamientos placebo en los grupos control.

7.1.3. Tipo de participantes en los estudios

Se incluyeron estudios con pacientes adultos diagnosticados con vitiligo.

7.2. Métodos de búsqueda para la identificación de los artículos

Se emplearon bases de datos, búsquedas electrónicas, literatura gris.

7.2.1. Términos de búsqueda utilizados

Los descriptores o términos MESH utilizados de manera general en Medline y otras bases de datos fueron:

Vitiligo, Láser Treatment, Excimer Láser

7.2.2. Búsquedas electrónicas

La búsqueda de la literatura se realizó utilizando las fuentes de información enunciadas en este aparte. No hubo restricción en el idioma. La búsqueda no se restringió por tiempo.

Fuentes de información

Bases primarias de datos consultadas:

| |
|-----------------|
| MEDLINE |
| HINARI |
| PUBMED |
| PROQUEST |
| EMBASE |
| LILACS |
| EBSCO |

Base de datos de ensayos clínicos:

**The Cochrane Central Register of Controlled Trials
(CENTRAL)**

Bases de datos de revisiones sistemáticas:

Database of Abstracts and Reviews of Effectiveness (DARE)

Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR)

Metabuscadore:

Metabuscadore de la Universidad del Rosario

7.2.3. Búsqueda de literatura gris

Con el fin de disminuir el sesgo de publicación, se realizó búsqueda de literatura gris.

7.2.4 Sintaxis de búsqueda

| BÚSQUEDA | TÉRMINO MESH | BOULEANO | TÉRMINO MESH |
|----------|--------------|----------|---------------|
| 1 | VITILIGO | AND | LÁSER THERAPY |
| 2 | VITILIGO | AND | EXCIMER LÁSER |

Tabla 2: Sintaxis de búsqueda.

Límites: humanos, Adultos, estudios clínicos.

7.3. Selección de los estudios

Dos revisores trabajaron de forma independiente con la finalidad de identificar los artículos potenciales para la revisión. Posteriormente se analizaron los artículos en texto completo que cumplieran con la definición de “criterios de selección” para esta revisión. Las divergencias se resolvieron por consenso.

7.3.1. Extracción de los datos

Se obtuvieron de forma sistemática los siguientes datos de los artículos incluidos: Autores, año de publicación, país, título, resultados y conclusiones.

7.3.2. Tipo de intervención

Se analizó el Excimer Láser de 308 nm con sus parámetros, frecuencia de sesiones y dosis de energía empleado para el manejo del vitiligo en adultos. El efecto del Láser en las lesiones seleccionadas se comparó con las lesiones control que no recibían este tratamiento.

7.3.3 Tipo de medida de resultado

La medida de resultado fue la mejoría en la pigmentación medido en porcentajes. Los cuales fueron clasificados en cuartiles. (Repigmentación del 0-25%, 26-49%, 50-75%, >76%). Por consenso consideramos que hay una *repigmentación efectiva* cuando se

alcanza una repigmentación $\geq 50\%$ y un resultado no efectivo cuando se obtiene repigmentación menor a este valor.

En los artículos analizados se evaluó la zona topográfica de las lesiones tratadas. Estas se clasificaron en dos grupos: lesiones sensibles a la radiación ultravioleta (expuestas a la radiación solar) y lesiones que se localizaban en zonas no sensibles a este tipo de radiación. (Tabla 3) Se evaluó el efecto del Láser Excimer 308 nm en cada una de ellas.

| Zonas sensibles a radiación ultravioleta | Zonas NO sensibles a radiación ultravioleta |
|--|---|
| Cara, cuello, espalda, escote y busto, brazos, Piernas | Rodilla, Codo, Muñeca, Mano, Tobillos, Pies |

Tabla 3: Clasificación de las lesiones de vitiligo según su exposición a radiación ultravioleta

7.4. Hipótesis de investigación

¿Es el tratamiento con láser Excimer de 308 nm una medida efectiva para la repigmentación de las lesiones acrómicas del vitiligo en adultos?

7.5. Criterios de selección

Los criterios de selección empleados fueron: criterios de inclusión y criterios de exclusión.

7.5.1. Criterios de inclusión

- Estudios con diseño de *ensayo clínico aleatorizado cuasi experimental*.
- Emplear el Láser Excimer 308 nm como monoterapia como intervención para el tratamiento del Vitiligo en adultos
- Tener confirmado el diagnóstico de Vitiligo
- Población: Humanos mayores a 18 años

7.5.2. Criterios de exclusión

- Estudios retrospectivos, cartas al editor, estudios piloto.
- Estudios en niños.
- Estudios con tratamiento con Láser Excimer 308 nm asociado a otro medicamento.
- Estudios con tratamiento con Láser Excimer en comparación con otro tipo de tratamiento.

7.6. Control de sesgos

Para establecer los estudios que se incluirían en la revisión, se determinaron criterios de selección (inclusión y exclusión) a fin de disminuir el sesgo del investigador que tiende a incluir los estudios con resultados positivos. Dos evaluadores revisaron de manera independiente los artículos y las discrepancias se resolvieron por consenso.

Para evitar sesgos de publicación, se realizó una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos utilizando términos MESH, combinando estos con términos de texto. Además, se realizó una búsqueda manual en las revistas especializadas en la literatura listada en los artículos y se realizó búsqueda de literatura gris.

Para evitar el Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) se evaluó la secuencia de asignación para permitir una evaluación y producir grupos comparables en los estudios seleccionados.

Para evitar el Sesgo de realización, es necesario se reportar los métodos de cegamiento de los participantes y del personal de los estudios y evaluar si estos fueron efectivos. En el caso de los artículos cuasi experimentales en los que el Láser se empleó como manejo para las lesiones del vitíligo, solo fue posible el cegamiento de la evaluación de las fotografías comparativas antes y después de la intervención, ya que no es posible cegar al médico que realiza el tratamiento láser y tampoco es posible cegar al paciente porque el efecto del área tratada por el láser es evidente. Con el cegamiento en la evaluación de las fotografías se evita el sesgo de detección.

Para evitar el Sesgo de desgaste se recopilaron los parámetros con los que se obtuvieron los **resultados** principales, al igual que se tomo en cuenta el número de pacientes incluidos, los abandonos y las exclusiones.

7.7. Plan de análisis

Una vez condensada la información se procedió a evaluar la calidad de los estudios según nivel de evidencia, grado de recomendación y puntuación en la escala Jadad. (Anexo 4). Esta escala evalúa aspectos relacionados con la aleatorización, cegamiento y la descripción de las pérdidas de pacientes durante el seguimiento. Los artículos seleccionados fueron condensados en una tabla que contempló aspectos como: autor, país, año, título, (ver **Anexo 2**). Finalmente se compararon los resultados entre los estudios incluidos. Se tomó como unidad de análisis el número de lesiones tratadas.

Para el análisis de la repigmentación de las lesiones se establecieron dos criterios según la información obtenida en los artículos incluidos y estos fueron: cuando hubo re pigmentación el porcentaje debía ser $\geq 50\%$, de lo contrario se clasificaron en $< 49\%$. La re pigmentación como variable de desenlace se comparó con respecto a las áreas sensibles y no sensibles a radiación ultravioleta, para esto se utilizó la prueba de Ji Cuadrado a un nivel de significancia de 0, 05 como máximo error tipo I permitido. El análisis estadístico de los datos fue realizado con la ayuda del software SPSS versión 20 para Windows

7.8. Evaluación de niveles de evidencia

Se utilizó la clasificación de la US Agency for Healthcare Research and Quality.

| GRADOS DE RECOMENDACIÓN | |
|-------------------------|--|
| A | Existe buena evidencia con base a la investigación para apoyar la recomendación |
| B | Existe moderada evidencia con base a la investigación para apoyar la recomendación |
| C | La recomendación se basa en la opinión de expertos o un panel de consenso |
| D | Existe evidencia de riesgo para esta intervención |

Tabla 4. Grados de recomendación.

| CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES EN FUNCIÓN DE NIVEL DE EVIDENCIA DISPONIBLE | |
|--|--|
| Ia | La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria |
| Ib | La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y con asignación aleatoria |
| IIa | La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin asignación aleatoria |
| IIb | La evidencia científica procede de al menos un estudio cuasi experimental, bien diseñado |
| III | La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles |
| IV | La evidencia científica procede de documentos y opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio |

Tabla 5. Niveles de evidencia.

7.9. Limitaciones de esta revisión

Este estudio ha utilizado el enfoque de una revisión sistemática de la literatura y existen algunas limitaciones inherentes a este tipo de diseño. Dado que la intervención a evaluar es la aplicación del Láser Excimer en las lesiones de vitíligo, no es posible realizar estudios clínicos doble ciego ya que no se puede ocultar la intervención del paciente y tampoco la del médico que está operando el equipo. Por tal razón, la evaluación con la escala de JADAD solo obtuvo puntaje de 3 como máximo ya que dos de sus 5 ítems evalúan: 1. Si el estudio tuvo cegamiento y 2. La descripción de la técnica de cegamiento empleada.

Los estudios incluidos en esta revisión fueron conducidos en países diferentes a Colombia, por lo cual no es posible la generalización de los resultados a nuestra población.

7.10. Consideraciones éticas

Según la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993, esta investigación al ser una revisión sistemática de la literatura se considera como una investigación sin riesgo por lo que no requiere la realización de comité de ética.

7.11. Conflictos de interés

No se declaró ningún tipo de conflicto de interés.

8. CRONOGRAMA

| ACTIVIDADES | OCT | NOV | DIC | ENE | FEB | MAR | ABR | MAY | JUN | JUL | AUG | SEPT | OCT | NOV | DIC | ENE | FEB | MAR | ABR | MAY | JUN |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 1 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| PROCOLO | X | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MARCO TEORICO | X | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GUIA PRISMA DE REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA | | | | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| RECOPIACIÓN DE ARTÍCULOS EN BASES DE DATOS | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | | | | | | |
| ANÁLISIS DE RESULTADOS | | | | | | | | | | | X | X | X | | | | | | | | |

9. PRESUPUESTO

| DETALLE | UNIDAD | VALOR UNITARIO | CANTIDAD | VALOR TOTAL |
|--|------------|----------------|----------|-------------|
| PERSONAL Honorarios de Investigadores | \$0 | \$0 | 2 | \$0 |
| PAPELERÍA Y EQUIPOS | Hojas y CD | \$100 | 54 | \$5400 |
| | | \$2500 | 1 | \$2500 |
| TRANSPORTE | TRIMESTRAL | \$20000 | 7 | \$140000 |
| TOTAL | | | | \$147000 |

10. RESULTADOS

Se identificaron 862 referencias en la búsqueda realizada en las bases de datos; de éstos se descartaron 822 de acuerdo a criterios de exclusión y recuento, quedando 40 artículos, los cuales fueron examinados en texto completo por cada uno de los revisores. De esta revisión se encontró que solo ocho de ellos cumplían con criterios de selección y de estos ocho, solo dos cumplían con los parámetros requeridos para incluirse en la revisión.

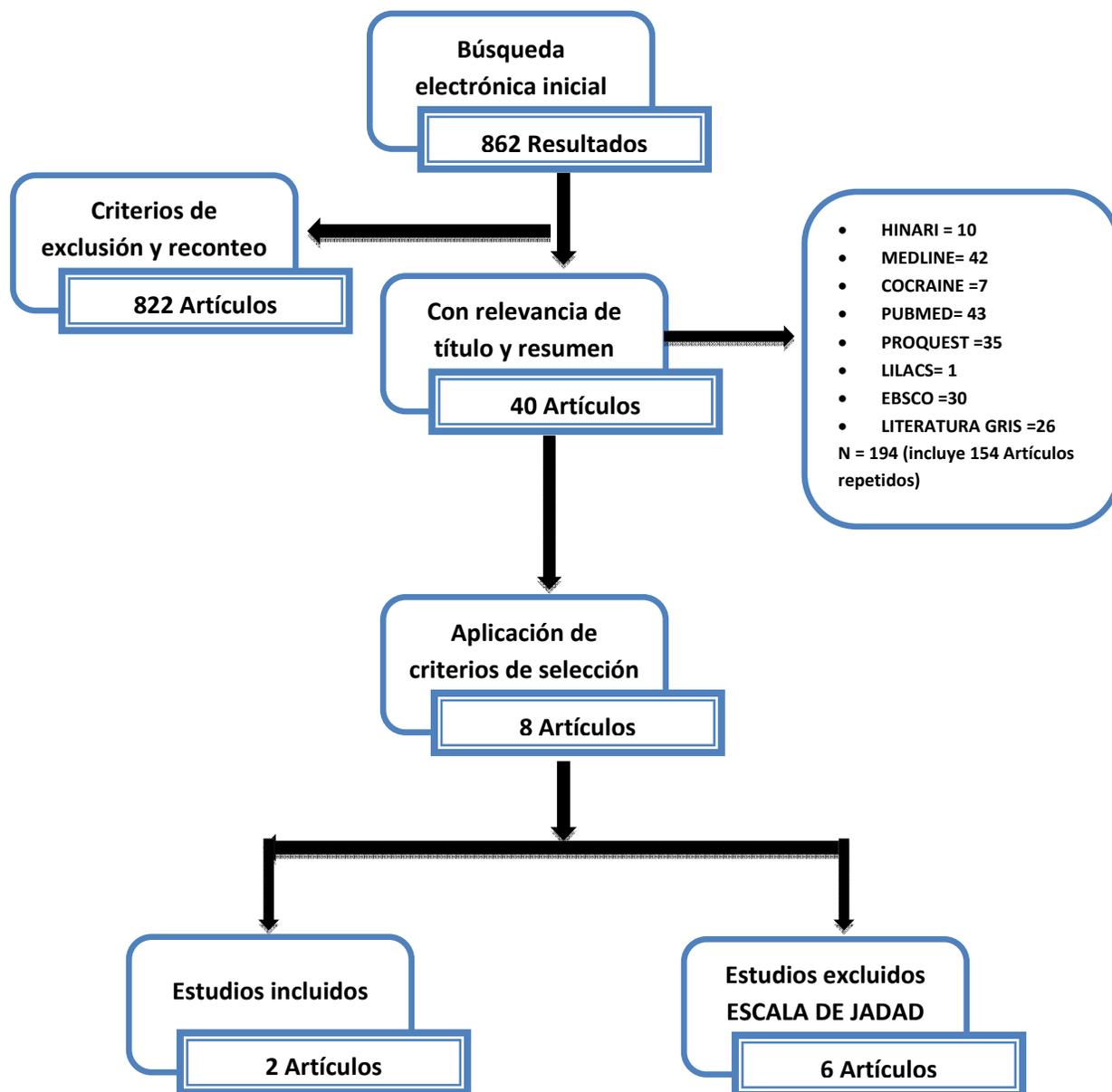


Figura 4. Flujograma búsqueda de estudios.

Dos estudios cumplieron con los criterios de selección (criterios de inclusión y exclusión) y puntaje de 3 en la escala de JADAD. Para la evaluación de los niveles de evidencia de los estudios incluidos se utilizó la clasificación de la US Agency for Healthcare Research and Quality, catalogándolos como nivel de evidencia IIb (La evidencia científica procede de al menos un estudio cuasi experimental, bien diseñado)

| REF | AÑO | NOMBRE DEL ESTUDIO | AUTORES | NIVEL DE EVIDENCIA |
|-----|------|--|--|--------------------|
| 1 | 2004 | Treatment of Vitiligo by 308-nm Excimer Láser: An Evaluation of Variables Affecting Treatment Response | N. Ostovari, ¹ T. Passeron, ^{1*} W. Zakaria, ¹ E. Fontas, ² J.C. Larouy, ¹ J.F. Blot, ¹ J.Ph. Lacour, ¹ and J.P. Ortonne <i>et al</i> | IIb |
| 2 | 2006 | The efficacy of excimer láser (308 nm) for vitiligo at different body sites | A Hofer, [*] AS Hassan, FJ Legat, H Kerl, P Wolf | IIb |

Tabla 6. Evaluación de niveles de evidencia.

Tamaño de muestra y características demográficas

En los dos artículos seleccionados se trataron 60 pacientes, 48 mujeres 12 hombres con edad promedio de 36.4 años. En ellos se tomaron lesiones a tratar (en total 132) y lesiones control (ver **Tabla 7**). Las 132 lesiones tratadas tuvieron un efecto de repigmentación estadísticamente significativo respecto a las lesiones control ya que ninguna de las lesiones control obtuvo repigmentación $P < 0.0001$.

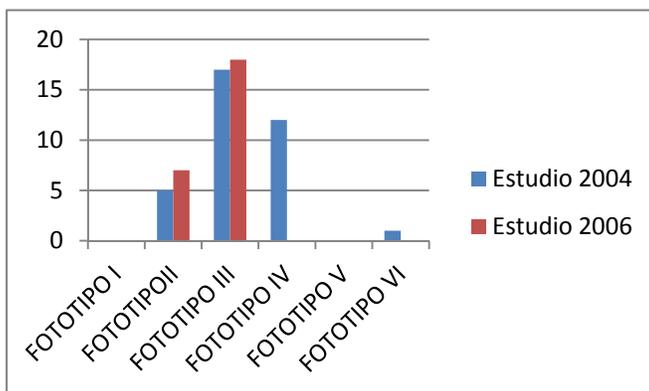


Figura 5. Número de pacientes según foto tipo

La mayoría de los pacientes tratados en los dos estudios se encuentran con Fototipo II – IV con ausencia total de pacientes fototipo V (figura 2)

El tiempo de tratamiento tuvo un rango de 6 semanas como mínimo y 24 semanas como máximo. En cuanto

| | Treatment of Vitiligo by 308-nm Excimer Láser: An Evaluation of Variables Affecting Treatment Response | The efficacy of excimer láser (308 nm) for vitiligo at different body sites | TOTAL |
|----------------------------------|--|---|-------|
| Número de pacientes | 35 | 25 | 60 |
| Número de lesiones | 52 | 80 | 132 |
| Edad | 43.9 (11-74) | 29(11-54) | 36.45 |
| Mujeres | 28 | 20 | 48 |
| Hombres | 7 | 5 | 12 |
| Clasificación Fitzpatrick | | | |
| II | 5 | 7 | 12 |
| III | 17 | 18 | 35 |
| IV | 12 | 0 | 12 |
| V | 0 | 0 | 0 |
| VI | 1 | 0 | 1 |
| Duración de la enfermedad (años) | 12.3 -(1-41) | 9 (1-24) | 10.65 |

Tabla 7. Características demográficas

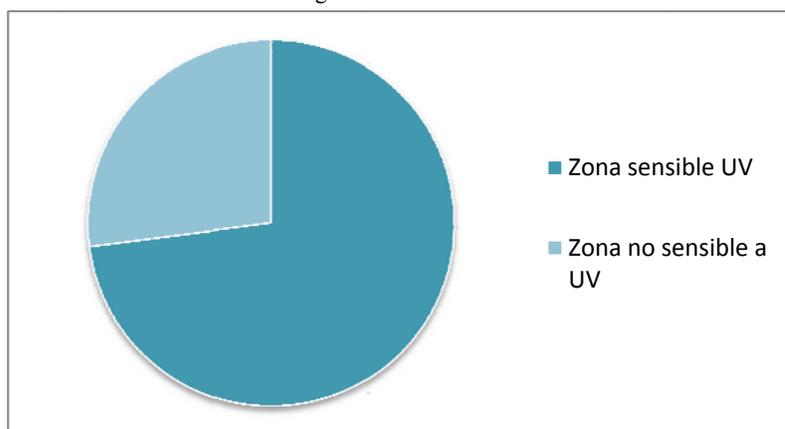


Figura 6. Localización de las lesiones que presentaron Re pigmentación positiva (>50%).

a los parámetros manejados se estableció como dosis inicial 50 MJ/CM2 menos que la dosis de eritematógena mínima en el área a tratar. Se aumentó la dosis 50 MJ/CM2 en las siguientes sesiones.

Respecto a la evaluación de la repigmentación positiva, considerándose repigmentación $\geq 50\%$. Esto se obtuvo en el 28.03% de las lesiones tratadas con el Láser Excimer. De estas lesiones 72.9% se localizaban en zonas sensibles a radiación ultravioleta y 27.02% en las áreas no sensibles a radiación ultravioleta. Estos resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas

(p 0,000) (tabla 8)

Los resultados de repigmentación positiva $\geq 50\%$ se obtuvieron con una dosis acumulada promedio de 5 J/cm2 para el inicio de la repigmentación y esto se logró en promedio en la sesión número 13. (Tabla 9)

| Zona | Repigmentación | | | |
|------------------|----------------|-------------------|-------------|-------------------|
| | Si $\geq 50\%$ | Proporción (I.C) | No $< 49\%$ | Proporción (I.C) |
| Sensible a UV | 27 | 72,9 (57,3-88,63) | 15 | 15,7 (7,9-23,6) |
| No sensible a UV | 10 | 27.02 (11,3-24,6) | 80 | 84.21 (11,3-42,6) |
| Total | 37 | 100 | 95 | 100 |

Tabla 8. Repigmentación según zona topográfica

| Artículo | Frecuencia de tratamiento | Dosis acumulada para inicio de repigmentación | Número de sesión para inicio de repigmentación | Número de lesiones con repigmentación positiva $\geq 50\%$ |
|--|-------------------------------------|--|--|--|
| Treatment of Vitiligo by 308-nm Excimer Láser: An Evaluation of Variables Affecting Treatment Response | Dos veces por semana por 24 semanas | Dosis acumulada para inicio de repigmentación de 0.9–12.8 J/cm ² (promedio 5.6 J/cm ²). | SESION 4-22 (15) | 17 lesiones (12.8% del total de lesiones tratadas) |
| The efficacy of excimer láser (308 nm) for vitiligo at different body sites | 3 veces por semana por 6-10 semanas | Dosis acumulada para inicio de repigmentación 2970 (1300–4550) mJ/cm ² | Sesión 4–20 (12) | 20 lesiones (15.15% del total de las lesiones tratadas) |

Tabla 9. Parámetros empleados en las lesiones que presentaron repigmentación positiva ($\geq 50\%$)

Tolerabilidad y seguridad

La tolerabilidad parece no diferir de manera marcada en los artículos analizados. En los estudios se describe eritema leve a moderado en el 100% de los pacientes y la presentación de ampollas. También se presentó sensación de quemadura y lesiones herpéticas.

Con respecto a la satisfacción de los pacientes se evidenció gran diferencia en los niveles de satisfacción entre los dos artículos. En el primer artículo (2004), 48% de los pacientes consideraron el procedimiento entre bueno – excelente, el procedimiento se evaluó en una escala de 1 (sin cambios en la lesión) y 10 (resultado excelente) obteniendo puntaje 7.6/10. En el segundo artículo (2006), el promedio de los puntajes obtenidos con la misma escala fue de 4.1.

11. DISCUSIÓN

Se identificaron dos artículos que cumplieron los criterios de selección. El Láser Excimer fue evaluado como monoterapia vs control (no tratamiento) en ambos artículos y en cada uno de ellos se obtuvo efectividad estadísticamente significativa con el Láser Excimer vs control.

El Láser Excimer mostró efectividad estadísticamente significativa, en los estudios analizados, en las áreas sensibles a radiación ultravioleta. $P < 0.0001$. Este resultado es equiparable a los obtenidos en otros estudios en los que las áreas de cara y cuello tienen mayor efectividad en la repigmentación con el Láser Excimer en comparación con manos y pies.¹⁰ Es posible que este resultado esté relacionado con la mayor población de folículos vellosos en el área de la cara puesto que son las células madre de los folículos las que se estimulan para su diferenciación en melanocitos.

Uno de los claros beneficios que presenta el Láser Excimer sobre la Fototerapia UVB es la especificidad del tratamiento al área afectada sin actuar en el tejido circundante sano. Teniendo en cuenta que la entrega de energía del láser está delimitada por el spot, es posible entregar mayor fluencia al área afectada, obteniendo mayor efectividad y evitando efectos adversos en las áreas de piel sana. En un estudio del 2012 se compara la dosis de energía total acumulada para obtener repigmentación del Láser Excimer vs UVB NB en el tratamiento del vitíligo, después de injertos tipo punch. La evidencia mostró que el láser requirió 71.4 % menos dosis total acumulada en comparación con la fototerapia.¹¹ En este estudio, la energía acumulada para obtener el inicio de pigmentación fue de 4.5 – 5.6 J/cm². Las dosis iniciales del tratamiento fueron 50 mJ menos que la dosis eritematogénica mínima del área a tratar.

La duración del seguimiento de los estudios escogidos fue muy diferente. El primero (2004) tuvo un seguimiento de un mes después de finalizar las sesiones (Duración total del estudio 4 meses) mientras que el segundo (2006) realizó un seguimiento de un año después de la

¹⁰ Al-Otaibi SR, Zadeh VB, Al-Abdulrazzaq AH et al (2009) Using a 308-nm excimer láser to treat vitiligo in Asians. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* 18(1):13–19

¹¹ Linthorst Homan MW, Spuls P, Krobotova N et al (2012) A randomized comparison of excimer láser versus narrow band ultraviolet B phototherapy after punch grafting in stable vitiligo patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26(6):690–695

última sesión de láser. En los dos casos la repigmentación lograda con el Láser Excimer persistió durante el tiempo de seguimiento. Estos periodos de observación pueden ser suficientes para predecir la eficacia en un paciente en particular, en especial en un contexto experimental. Sin embargo, los periodos de observación más largos deberían ser lo ideal para potenciar la validez externa y la aplicabilidad de los hallazgos en el contexto de la atención clínica.

Uno de los aspectos importantes a tener en cuenta es el tiempo con el que se obtienen resultados (repigmentación). Actualmente en los entornos clínicos los pacientes con vitíligo pueden recibir diversos tratamientos tópicos y sistémicos al mismo tiempo sin obtener resultados tempranos y que además persistan en el tiempo. En la literatura se reporta inicio de repigmentación con uso de Corticoides Tópicos (tratamiento de primera línea) a los 2-6 meses de tratamiento¹², y es importante recalcar que el tratamiento con estos medicamentos tópicos no debe mantenerse en el tiempo por sus efectos adversos. En los estudios analizados es este trabajo de investigación se obtuvo inicio de repigmentación a los 1.4 meses en promedio y persistió hasta 12 meses (2006). El inicio de Repigmentación fue más temprano en el estudio con mayor frecuencia de sesiones de tratamiento del Láser Excimer. Resultado acorde con lo encontrado en la literatura.¹³

La duración de la evolución del vitíligo es una variable que no fue analizada en los estudios seleccionados; sin embargo, en la literatura está descrito que el Efecto del Láser Excimer es mucho mejor en las lesiones de menos de 2 años de evolución. Cuando el vitíligo tiene más de este rango de tiempo, la efectividad disminuye en un 50%.¹⁴

La evaluación de los efectos secundarios es también importante en el abordaje terapéutico del vitíligo. Estos pueden influir especialmente en la adherencia al tratamiento y deben ser bien identificados por los médicos tratantes. En este caso, el eritema, las ampollas y la sensación de quemadura tienen particular valor ya que son frecuentes aunque leves y transitorios. La evaluación de satisfacción de los pacientes es moderadamente satisfactoria

¹² Guideline for the diagnosis and management of vitiligo, British Journal of Dermatology 2008 159, pp1051–1076

¹³ Alhowaish A, Effectiveness of a 308-nm excimer láser in treatment of vitiligo: a review, *Láser Med Sci*, 2012, 10103-012-1185-1

¹⁴ *Ibid*

de manera global; sin embargo, la mayor satisfacción de los pacientes se logró en el tratamiento de lesiones expuestas a la radiación ultravioleta.

Es importante resaltar también que el tamaño de muestra relativamente pequeño puede afectar el poder para detectar efectos significativos. Por lo anterior se realizó un análisis descriptivo y no un meta-análisis.

Es importante redirigir la mirada a nuevas líneas de investigación relacionados con el tema de esta revisión. Es necesario además, evaluar de forma global y a manera de revisión sistemática de la literatura el efecto del Láser Excimer en terapia combinada con medicamentos tópicos como corticoides o inhibidores de la calcineurina, con lo cual se esperaría una potenciación del efecto que se obtiene del láser como monoterapia.

Se requieren más estudios que caractericen los resultados del Láser Excimer en pieles latinas de Foto tipos III – V, ya que lastimosamente en la muestra de esta revisión no se evaluaron pacientes con fototipos altos y por lo tanto, no es posible extrapolar los resultados a nuestra población.

Recomendaciones

- Se recomienda el uso del láser Excimer 308 nm en lesiones de vitíligo localizadas en regiones expuestas a la radiación solar (cara, cuello, espalda, escote y busto) de inicio reciente (menos de 2 años de evolución) en lugar al uso de fototerapia UVB NB ya que ofrece efectos tempranos (1.4 meses aprox) y se considera un tratamiento seguro, con pocos efectos adversos y bien tolerado.
- Se recomienda el iniciar el tratamiento con dosis de energía 50 mJ menos que la dosis eritematogena mínima encontrada en cada paciente con periodicidad de tres sesiones semanales y se recomiendan entre 6 y 24 sesiones o hasta que se obtiene la re pigmentación completa.
- Según los resultados encontrados en los artículos analizados se recomienda el tratamiento con Láser Excimer en pacientes con vitíligo con Fototipos II, III y IV para poder alcanzar resultados equiparables.

12. CONCLUSIONES

La evidencia obtenida a partir de esta revisión sistemática de la literatura permite realizar las siguientes conclusiones:

- a. El Láser Excimer 308 nm es un tratamiento efectivo con significancia estadística ($P < 0.0001$) para generar repigmentación en las lesiones del vitíligo localizadas en áreas sensibles a radiación ultravioleta.
- b. El inicio de repigmentación es logrado en un promedio de un mes después del inicio de las sesiones con el láser.
- c. La repigmentación se obtiene con dosis iniciales de 50 mJ menos que la dosis eritematogena mínima del área a tratar, llegando a dosis acumulativas de 4-6 J/cm² para obtener inicio de pigmentación, con dos a tres sesiones semanales.
- d. Efectos secundarios como eritema, ampollas, sensación de quemaduras y reacción herpética, se pueden esperar con el Láser. Estos, son leves y transitorios y no se describieron efectos sistémicos
- e. El láser es un procedimiento moderadamente exitoso en la opinión de los pacientes y esta percepción mejora en la medida en que las lesiones tratadas se encuentren en áreas expuestas a Radiación ultravioleta
- f. El Láser Excimer es una alternativa terapéutica para el tratamiento de lesiones de vitíligo localizadas en áreas sensibles a radiación ultravioleta que no han respondido a tratamientos convencionales, obteniéndose una repigmentación de manera rápida.
- g. Las ventajas del Láser Excimer sobre los tratamientos clásicos para el vitíligo como los corticoides y la Fototerapia son:
 - a. Repigmentación temprana que persiste en el tiempo (hasta un año posterior al último tratamiento)
 - b. Menor dosis de energía acumulada necesaria para obtener resultados.

- c. Efectos adversos leves y transitorios
- d. Posibilidad de sesiones de mantenimiento sin riesgo de complicaciones locales o sistémicas

NOTA: las conclusiones realizadas se dan en el contexto de la evidencia clínica obtenida en esta revisión.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Yaghoobi R. et al. Vitiligo: A review of the published work. *Journal of Dermatology* 2011; 38: 419–431
2. Ongenaes K, Beelaert L, van Geel N, Naeyaert JM (2006) Psychosocial effects of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20:1–8
3. Njoo. M et al. Vitiligo: Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2 (3): 167-181
4. KIM Do Young et al. Quality of life for Korean patients with vitiligo: Skindex-29 and its correlation with clinical profiles, *Journal of Dermatology* 2009; 36: 317–322
5. Njoo M, MD et al; The Development of Guidelines for the Treatment of Vitiligo. *Arch Dermatol.* 1999;135:1514-1521
6. Lim HW, Hexsel CL (2007) Vitiligo: to treat or not to treat. *Arch Dermatol* 143(5):643–646
7. Gawkrödger, D.J. A.D. et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo, *British Journal of Dermatology* 2008 159, pp1051–1076
8. Lotti T. et al. Vitiligo: new and emerging treatments. *Dermatologic Therapy, Vol. 21, 2008, 110–117*
9. Whitton ME, Interventions for vitiligo (Review). *The Cochrane Library* 2011, Issue 12
10. Lotti T. et al. Vitiligo therapy. *Expert Opin. Pharmacother.* (2009) 10(17):2779-2785
11. Pacificio A, Leona G (2011) Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 27:261–277
12. Gonzalez U et al (2011) Guidelines for designing and reporting clinical trials in vitiligo. *Arch Dermatol* 147(12):1428–1436
13. Alhowaish A et al. Effectiveness of a 308-nm excimer láser in treatment of vitiligo: a review. *Lásers Med Sci* DOI 10.1007/s10103-012-1185-1
14. Boersma BR, Westerhof W, Bos JD. Repigmentation in vitiligo vulgaris by autologous minigrafting: Results in nineteen patients. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:990-5.

15. Lahiri K, Malakar S, Sarma N, Banerjee U. Inducing repigmentation by regrafting and phototherapy (311 nm) in punch grafting failure cases of lip vitiligo: a pilot study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004;70:156-8.
16. Taneja A, Trehan M, Taylor CR. 308-nm excimer Láser for the treatment of localized vitiligo. *Int J Dermatol* 2003;29:133-7.
17. Falabella R. Surgical treatment of vitiligo: Why, when and how. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:518-20.
18. Taieb A, Picardo M; VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: A consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res* 2007;20:27-35.
19. Farkas A, Kemeny L. Applications of the 308-nm Excimer Láser in Dermatology. *Láser Physics*, 2006, Vol. 16, No. 5, pp. 876–883.
20. Leone G et al, Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study, *JEADV* (2003) 531–537
21. Eun Do J. et al The effect of 308 nm excimer láser on segmental vitiligo: a retrospective study of 80 patients with segmental vitiligo. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 27, 147–151
22. Le Duff. F et al, 308-nm excimer lamp vs. 308-nm excimer láser for treating vitiligo: a randomized study. *British Journal of Dermatology* 2010 163, pp188–192
23. Hofer. A. Optimal weekly frequency of 308-nm excimer láser treatment in vitiligo patients. *British Journal of Dermatology* 2005 152, pp981–985
24. Yang. Y et al. Clinical study of repigmentation patterns with either narrow-band ultraviolet B (NBUVB) or 308 nm excimer láser treatment in Korean vitiligo patients. *International Journal of Dermatology* 2010, 49, 317–323
25. Esposito M, Soda R, Costanzo A et al (2004) Treatment of vitiligo with 308-nm excimer láser. *Clin Exp Dermatol* 29:133–137
26. Hadi SM, Spencer JM, Lebwohl M (2004) The use of the 308-nm excimer láser for the treatment of vitiligo. *Dermatol Surg* 30 (7):983–986
27. Mouzakis JA, Liu S, Cohen G (2011) Rapid response of facial vitiligo to 308 nm excimer láser and topical calcipotriene. *J Clin Aesthet Dermatol* 4(6):41–44

28. Lee. D et al, Targeted phototherapy in combination with drug therapy for segmental vitiligo. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 27, 108–110
29. Pacifico. A et al. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 27, 261–277
30. Anbar. T et al ,Effect of PUVA therapy on melanocytes and keratinocytes in non-segmental vitiligo: histopathological, immuno-histochemical and ultrastructural study. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 28, 17–25
31. Sassi. F et al,Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308-nm excimer láser alone or in combination with topical hydrocortisone 17-butyrate cream in the treatment of vitiligo of the face and neck, *British Journal of Dermatology* 2008 159, pp1186–1191
32. Le Duff F et al, 308-nm excimer lamp vs. 308-nm excimer láser for treating vitiligo: a randomized study. *British Journal of Dermatology* 2010 163, pp188–192
33. Zhang X et al. Clinical efficacy of a 308 nm excimer láser in the treatment of vitiligo. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 26, 138–142
34. Yang Y et al, Clinical study of repigmentation patterns with either narrow-band ultraviolet B (NBUVB) or 308 nm excimer láser treatment in Korean vitiligo patients. *International Journal of Dermatology* 2010, 49, 317–323

Anexo 1. Herramientas adicionales de búsqueda de información

Búsqueda manual

- *Revista colombiana de dermatología*
- *Dermatologic surgery journal*
- *Journal american academy of dermatology*
- *International journal of dermatology*

Anexo 2. Estudios excluidos

| Nombre del estudio | Autor | Año de publicación | Revista | País de origen |
|---|-------------------------|--------------------|--------------------------------------|----------------|
| Le Traitement du vitiligo par laser Excimere | Serge Mordon | 2001 | Dermato venerologie | Francia |
| Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: A pilot study | James M. Spencer et all | 2002 | J Am Acad Dermatol | Estados Unidos |
| Treatment of vitiligo with the 308-nm Xenon chloride Excimer Láser | Norbert Haad et all | 2002 | Archives of Dermatology | Hungria . |
| 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo | Atul, Taneja, MD | 2003 | International Journal of Dermatology | Estados Unidos |
| Optimal weekly frequency of 308-nm excimer laser treatment in vitiligo patients | A. Hofer | 2004 | Dermatological surgery and láseres | Austria |
| The Use of the 308-nm Excimer Láser for the Treatment of Vitiligo | Suhail m. Hadi | 2004 | Dermatologic Surgery | Estados Unidos |
| Treatment of Vitiligo by 308-nm Excimer | N. Ostovari | 2004 | Láseres in Surgery and Medicine | Francia |

| | | | | |
|---|------------------------|------|---------------------------------------|----------|
| Láser: An Evaluation of Variables Affecting Treatment Response | | | | |
| Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer láser | M. Esposito | 2004 | Clinical and Experimental Dermatology | Italia |
| Use of the 308-nm excimer láser for psoriasis and vitiligo | Thierry Passeron et al | 2006 | Clinics in Dermatology | Francia |
| Excimer láser treatment of vitiligo – critical retrospective assessment of own results and literature overview | Bärbel Greve Et all | 2005 | JDDG | Alemania |
| The efficacy of excimer láser (308 nm) for vitiligo at different body sites | A Hofer et all | 2006 | JEADV | Austria |
| Once-weekly treatment of vitiligo with monochromatic excimer light 308 nm in Chinese patients | L Xiang | 2007 | JEADV | China |

ESTUDIOS EXCLUIDOS POSTERIOR A EVALUACION ESCALA DE JADAD

| Autor | Titulo | Año | País | Causa de exclusion |
|--------------------------------|--|------|---------|--------------------|
| Eszter Baltás, MD et al | Treatment of vitiligo with the 308 – nm Xenon chloride excimer | 2002 | Hungary | CORRESPONDE NCIA |

| | | | | |
|-------------------------------|---|------|-------|--------------------------------|
| | láser | | | JADAD 1 |
| Tae Seok Oh et al | Quantitative method for measuring therapeutic efficacy of the 308 nm excimer láser for vitiligo | 2012 | Korea | RETROSPECTIVO JADA 0 |
| Reiko NOBORIO Et al | Monotherapy for vitiligo using a 308-nm xenon-chloride excimer láser: Colorimetric assessment of factors that influence treatment efficacy | 2012 | Japan | CARTA AL EDITOR Jadad 0 |
| Jeong Eun Do et al | The effect of 308 nm excimer láser on segmental vitiligo: a retrospective study of 80 patients with segmental vitiligo | 2011 | Korea | Retrospective Jadad 0 |
| Simone Cazzaniga Et al | Prediction of Clinical Response to Excimer Láser Treatment in Vitiligo by Using Neural Network Models | 2009 | Italy | *Predictive Jadad 0 |
| L Xiang | Once-weekly treatment of vitiligo with monochromatic | 2007 | China | Carta al editor Jadad 0 |

| | | | | |
|--|---|------|---------|-------------------------------|
| | excimer light 308 nm in Chinese patients | | | |
| Bärbel Greve Et al | Excimer láser treatment of vitiligo – critical retrospective assessment of own results and literature overview | 2006 | Germany | Retrospective Jadad 0 |
| A. Hofer | Optimal weekly frequency of 308- nm excimer láser treatment in vitiligo patients | 2005 | Austria | Jadad 0 |
| SUHAIL M. HADI Et al | The Use of the 308-nm Excimer Láser for the Treatment of Vitiligo | 2004 | USA | Retrospective Jadad 0 |
| James M. Spencer, MD, Et al | Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer láser: A pilot study | 2002 | Usa | estudio piloto Jadad 0 |

Anexo 3. Estudios incluidos

N. Ostovari,¹ T. Passeron,^{1*} W. Zakaria,¹ E. Fontas,² J.C. Larouy,¹ J.F. Blot,¹ J.Ph. Lacour,¹ and J.P. Ortonne *et al.* Treatment of Vitiligo by 308-nm Excimer Láser: An Evaluation of Variables Affecting Treatment Response Láseres in Surgery and Medicine 35:152–156 (2004)

A Hofer,^{*} AS Hassan, FJ Legat, H Kerl, P Wolf, The efficacy of excimer láser (308 nm) for vitiligo at different body sites, JEADV 2006, 20, 558–564

Anexo 4. Escala de Jadad.

(De: Jadad A, Moore R, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds D, Gavaghan D, McQuay H. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. Control Clin Trials. 1996, 17(1):1-12)

| |
|---|
| 1. ¿El estudio se describe como randomizado (=aleatorizado)? Sí= 1 punto; No= 0 puntos. |
| 2. ¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de randomización (aleatoriedad) y este método es adecuado? Sí= 1 punto; No= 0 puntos; el método es inadecuado= -1 punto. |
| 3. ¿El estudio se describe como doble ciego? Sí= 1 punto; No= 0 puntos. |
| 4. ¿Se describe el método de cegamiento (=enmascaramiento) y este método es adecuado? Sí= 1 punto; No= 0 puntos; el método es inadecuado= -1 punto. |

Puntuación final: 0 - 5 puntos (a mayor puntuación mayor calidad del estudio)