



**EFFECTIVIDAD DEL LÁSER PICOSEGUNDOS  
EN EL TRATAMIENTO DEL MELASMA.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LITERATURA**



Lorena Cubides Villamil  
Eduardo Roa Cortés  
Camilo Esteban Rivera Marmolejo

**Tutor Metodológico**

Ana María Barragán, MD, PhD  
Profesor Principal de Carrera – Master en Salud Pública

**Tutor temático**

Margarita Arregoces, MD, Esp. Dermatología

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGIA  
BOGOTÁ, DC, 2.020.**



**EFFECTIVIDAD DE LÁSER PICOSEGUNDOS  
EN EL TRATAMIENTO DEL MELASMA.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LITERATURA**



**Trabajo de grado para optar el título de  
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Presentado por:**

Lorena Cubides Villamil- lida.cubides@urosario.edu.co

Eduardo Roa Cortés- edgar.roa@urosario.edu.co

Camilo Esteban Rivera Marmolejo- camiloe.rivera@urosario.edu.co

**Tutor Metodológico**

Ana María Barragán- ana.barragan@urosario.edu.co

**Tutor temático**

Margarita Arregoces- margaraac@gmail.com

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGIA  
BOGOTÁ, DC, 2.020**

### **NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

**Identificación del proyecto**

**Institución académica:** Universidad del Rosario – Universidad CES.

**Dependencia:** Dermatología.

**Título de la investigación:** Efectividad de LPS en el tratamiento del melasma. revisión sistemática de literatura.

**Instituciones participantes:** Universidad del Rosario – Universidad CES.

**Tipo de investigación:** Revisión Sistemática de la Literatura.

**Investigador principal:**

Lorena Cubides Villamil. Médico General, Estudiante de Epidemiología Universidad del Rosario – Universidad CES.

Eduardo Roa Cortés. Médico General, Estudiante de Epidemiología Universidad del Rosario – Universidad CES.

Camilo Esteban Rivera Marmolejo. Médico General, Estudiante de Epidemiología Universidad del Rosario – Universidad CES.

Ana María Barragán. Profesor Principal de Carrera - Médico – Epidemióloga. Tutor metodológico.

**Tutor temático:**

Margarita Arregoces. Médico Especialista en Medicina Interna – Dermatóloga.

## **Contenido**

1 Título e información de la revisión	9
2 Resumen	12
3 Abstract	15
4 Antecedentes	18
4.1 Descripción de la condición	18
4.2 Descripción de la intervención	20
4.2.1 Cómo funciona la intervención	21
4.2.2 Por qué es importante esta revisión	22
5 Objetivos	24
6 Métodos	25
6.1 Criterios para considerar estudios para esta revisión	25
6.1.1 Tipo de estudios	25
6.1.2 Tipo de participantes	25
6.1.3 Tipo de intervenciones	25
6.1.4 Tipo de desenlaces medidos	26
6.1.4.1 Desenlaces primarios	26
6.1.4.2 Desenlaces secundarios	26
6.1.5 Métodos de búsqueda para identificación de los estudio	26

6.1.6 Búsquedas electrónicas	27
6.1.7 Búsqueda manual	27
6.1.8 Recolección de datos y análisis	28
6.1.9 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos	28
6.1.10 Medición del efecto del tratamiento	28
6.1.11 Manejo de los datos faltantes	28
6.1.12 Evaluación de heterogeneidad	28
6.1.13 Síntesis de los datos	29
6.1.14 Análisis de subgrupos e investigación de heterogeneidad	29
6.1.15 Tabla de resumen de resultados (GRADE)	29
7 Resultados	30
7.1 Descripción de los estudios	30
7.1.1 Resultados de la búsqueda	30
7.1.2 Estudios incluidos	30
7.1.3 Estudios excluidos	31
7.2 Efecto de la intervención	31
8 Discusión	39
8.1 Resumen de resultados principales	44
9 Conclusiones	45

9.1 Implicaciones para la práctica	45
9.2 Implicaciones para investigación	45
10 Reconocimientos	47
11 Contribución de los Autores	48
12 Declaración de intereses	49
13 Consideraciones éticas	50
14 Administración del proyecto	51
14.1 Cronograma	51
14.2 Presupuesto	52
15 Características de los estudios	53
15.1 Tabla 1. Características de los estudios incluidos	53
15.2 Tabla 2 Características de estudios excluidos	54
16 Referencias	61
17 Anexos	70
17.1 Anexo 1. Tablas de estrategia de búsqueda electrónica	70
17.2 Anexo 2. Tabla extracción de datos	73
17.3 Anexo 3. Tabla CONSORT Unificado	106
17.4 Anexo 4. Tabla de resumen resultado (GRADE)	115
17.5 Anexo 5. Flujograma Prisma	124

17.6 Anexo 6. Tabla eventos Adversos unificada	125
17.7 Anexo 7. Tablas de resumen de resultados primarios de artículos	129

## **1 Título e información de la revisión**

### *Título*

Efectividad del Láser picosegundos en el tratamiento del melasma. Revisión sistemática de literatura.

### *Autores*

Lorena Cubides Villamil.

Médico General, Estudiante de Epidemiología Universidad del Rosario – Universidad CES.

Mail: lida.cubides@urosario.edu.co

Eduardo Roa Cortés.

Médico General, Estudiante de Epidemiología Universidad del Rosario – Universidad CES.

Mail: edgar.roa@urosario.edu.co

Camilo Esteban Rivera Marmolejo.

Médico General, Estudiante de Epidemiología Universidad del Rosario – Universidad CES.

Mail: camiloe.rivera@urosario.edu.co

***Persona de contacto***

*Eduardo Roa Cortés*

Médico General, Estudiante de Epidemiología Universidad del Rosario – Universidad CES.

Mail: edgar.roa@urosario.edu.co

***Fechas***

Sometido al repositorio Open Science Framework (OSF) el 27 de Mayo de 2.020

***Fecha de búsqueda***

Noviembre 2.019

Diciembre 2.019

Enero 2.020

Febrero 2.020

***Etapa siguiente***

Se debe realizar actualización de la Revisión sistemática de la literatura para el 2022.

***Primera publicación del protocolo***

Sometido al repositorio Open Science Framework (OSF) el 27 de Mayo de 2.020.

*Primera publicación de la revisión*

Sometido al repositorio Open Science Framework (OSF) el 27 de Mayo de 2.020.

## **2 Resumen**

### **Antecedentes**

El melasma es uno de los trastornos de la pigmentación más comunes. El Láser de Picosegundo (LPS) se ha posicionado como un tratamiento novedoso para esta patología.

### **Objetivos**

Evaluar la reducción del nivel de pigmentación obtenida con la terapia LPS en comparación con cualquier otra línea de manejo para el tratamiento del melasma.

### **Métodos de investigación**

Se buscaron experimentos clínicos y cuasiexperimentales en las bases de datos Pubmed, biblioteca Cochrane, MEDLINE, EMBASE, LILACS, Epistemonikos, Ovid MEDLINE, y búsqueda manual secundaria de referencias sin restricciones del idioma.

### **Criterios de selección**

Estudios de experimentos controlados aleatorizados y cuasiexperimentales en los que se evaluó el LPS versus cualquier otra línea de manejo para el melasma.

### **Recolección y análisis de datos**

La búsqueda y selección de literatura, la extracción de los datos y el análisis de la información se realizaron por tres autores de forma independiente.

## **Resultados principales**

Se incluyeron 6 estudios (5 experimentos y 1 cuasiexperimental) con un total de 125 participantes, en la mayoría de ellos de cara dividida. La heterogeneidad de los estudios no permitió realizar un metaanálisis.

La calidad de los artículos incluidos fue de moderada a baja. Respecto a la administración del LPS, no hubo un consenso en su dosificación ni en los comparadores, encontrándose diferentes combinaciones y dosis entre las que se incluye: terapia tópica, terapia oral y láser QS Nd:YAG. Se encontró variabilidad en las escalas de medición con las que se estimaron los efectos sobre la pigmentación.

El desenlace primario fue evaluado por un experimento que comparó el LPS con el láser QS Nd: YAG 1064 nm. Se mostró una mejoría de la pigmentación al evaluarse con la escala VAS, logrando mejores resultados con la intervención (LPS) respecto el método de control después de 4 sesiones ( $p < 0.05$ ). Se evaluó con la escala mMASI el efecto del LPS con doble longitud de onda (1064 y 595 nm) en combinación con hidoquinona (HQ) al 2%, obteniéndose mejoras significativas en la semana 7 ( $p < 0.005$ ). El experimento que utilizó la escala GAIS mostró que con la intervención (LPS) se obtuvo una mejoría en la pigmentación hasta 4 veces mayor que con el tratamiento conjugado. En contraste, un experimento mostró que con la administración del LPS Alexandrita con lentes difractivos y el uso de la crema triconjugada la efectividad fue igual.

Un experimento in-vivo mostró que el uso de microscopía confocal de reflectancia disminuye la melanosí con el LPS Alexandrita en comparación con el Nd:YAG.

Los eventos adversos que se reportaron con mayor frecuencia fueron leves y transitorios, tales como eritema, descamación y prurito.

### **Conclusiones**

Con prudencia, podría decirse que existe una tendencia a sugerir efectividad superior del LPS para lograr una despigmentación respecto a otros manejos cuando se administra en combinación con otras terapias (recomendación:calidad baja a moderada).

### **Palabras claves**

Laser picosegundos, terapia laser, melasma, cloasma, trastorno de la pigmentación.

### **3 Abstract**

#### **Background**

Melasma is one of the most common pigmentation disorders. The Picosecond Laser (PSL) has positioned itself as a novel treatment for this pathology.

#### **Objectives**

Evaluate the reduction in pigmentation level obtained with PSL therapy compared to any other management method in the treatment of melasma.

#### **Research Methods**

Clinical experiments and quasi-experimental studies were searched in the Pubmed databases, the Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, LILACS, Epistemonikos, Ovid MEDLINE, and secondary hand-searching of references without language restriction.

#### **Selection criteria**

Randomized controlled experiments and quasi-experimental studies in which PSL was compared to any other management method for melasma.

#### **Data collection and analysis**

The literature review and selection, the data extraction and the analysis of the information were carried out by three authors independently.

## **Principal results**

Six studies (5 experiments and 1 quasi-experiment) with a total of 125 participants were included, most of them being split-face studies. The heterogeneity of the studies did not allow for a meta-analysis to be performed.

The quality of the included articles was moderate to low. Regarding the administration of the PSL, there was no consensus on its dosage or comparators, and different combinations and doses were found, including topical therapy, oral therapy, and QS Nd: YAG Laser. Variability was found in the measurement scales with which the effects on pigmentation were estimated.

The primary outcome was evaluated by an experiment comparing the PSL with the QS Nd:YAG 1064 nm Laser. An improvement of pigmentation was shown when evaluated with the VAS scale, achieving better results with the intervention (PSL) than with the control method after four sessions ( $p<0.05$ ). The effect of the PSL with double wavelength (1064 and 595 nm), in combination with 2% hydroquinone (HQ), was evaluated with the mMASI scale, obtaining significant results at week 7 ( $p<0.005$ ). The experiment using the GAIS scale showed that with the intervention (PSL), there was an improvement in pigmentation up to 4-fold higher than with the conjugated treatment. In contrast, one experiment showed that with the administration of the PSL Alexandrite with diffractive lenses and the use of the triconjugated cream, the effectiveness was equal.

An in-vivo experiment showed that the use of confocal reflectance microscopy decreases melanosis with the PSL Alexandrite in comparison with Nd: YAG.

The most frequently reported adverse events were mild and transient, such as erythema, peeling, and itching.

### **Conclusions**

With prudence, it could be said that there is a tendency to suggest superior efficacy of PSL to achieve depigmentation compared to other treatments when administered in combination with other therapies (recommendation: low to moderate quality).

### **Key Words**

Picosecond laser, laser therapy, melasma, chloasma, pigmentation disorder

## **4 Antecedentes**

### ***4.1 Descripción de la condición***

El melasma es uno de los desórdenes adquiridos de la pigmentación más frecuentes en la piel (1). Se presenta como parches o máculas simétricas de color marrón localizadas en áreas fotoexpuestas como cara y cuello, con mayor prevalencia en mujeres y fototipos Fitzpatrick III-V (2-3). Su etiología y patogénesis es poco comprendida, se cree que es una combinación de varios factores: 1) la exposición a la luz ultravioleta y luz visible, 2) factores genéticos, 3) factores hormonales entre los cuales se incluye el uso de anticonceptivos orales, la terapia de reemplazo hormonal, el embarazo y las enfermedades tiroideas (2-3-4-5). Histológicamente se presenta pigmentación de la epidermis, dermis o patrón mixto, aumento de tamaño de los melanosomas y vascularización epidérmica (6-7). Su diagnóstico es clínico e histopatológico ayudado de herramientas como la lámpara de Wood, sin embargo, cada vez más estudios sugieren que este examen no es exacto para determinar la profundidad del pigmento (7-8). Por otro lado, la dermatoscopia es un instrumento que permite diferenciar el melasma de otros desórdenes (9). El Índice de Área y Severidad de Melasma (MASI) y su versión modificada (mMASI) permiten cuantificar de forma subjetiva la severidad de esta patología y los cambios durante la terapia (10-11).

La prevalencia del melasma a nivel mundial varía ampliamente de 1% a 50% según la etnia y región geográfica (6-12). Los asiáticos e hispanos son los grupos con mayor prevalencia. (13). Los países con radiación solar más fuerte como India, Pakistán, Medio oriente y Mediterráneos están relacionados con una mayor prevalencia de este trastorno pigmentario. En la región latinoamericana se sugiere que Brasil, por su alto nivel de mestizaje y clima tropical, favorece el desarrollo de esta enfermedad (14-13). Dada su alta frecuencia es una condición que afecta negativamente a los pacientes al generar baja autoestima y estrés emocional (15-16). Por otra parte, estudios menos recientes en Colombia sugieren que esta enfermedad representa uno de los primeros motivos de consulta a dermatólogos (17), ocupando durante el 2.011-2.012 el quinto lugar entre los principales motivos de consulta en el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (Bogotá D.C.) (18).

Pollo y colaboradores en un estudio de corte transversal realizado en pacientes Brasileños con melasma encontraron que la percepción del deterioro en la calidad de vida está asociada a factores como bajo nivel académico, bajos ingresos, ser soltero y mayor severidad de la enfermedad (19).

El tratamiento del melasma actualmente considera como primera línea los agentes tópicos, los cuales incluyen la hidroquinona, tretinoína, esteroides, arbutina, ácido azelaico y ácido kojico también encontramos los antioxidantes como el ácido ascórbico y aquellos que mejoran la renovación de la piel como el ácido glicólico, ácido linoleico y láctico. Así mismo encontramos los exfoliantes químicos como segunda línea dado que aceleran la eliminación de las vías para la melanina, sin embargo, pueden causar rebote del melasma o hiperpigmentación post inflamatoria debido a irritación o inflamación (20).

## ***4.2 Descripción de la intervención***

Los dispositivos láser funcionan mediante fototermólisis selectiva, por transmisión de energía fototérmica dirigida específicamente contra un cromóforo objetivo como el pigmento de melanina ocasionando su destrucción (20). El láser picosegundos (LPS) funciona con una duración de pulso en el rango de sub nanosegundos ( $10^{-12}$  segundos) (21) generando una onda de choque intensa que conduce a la fragmentación de los cromóforos por efecto fotomecánico, y en menor medida fototermolítico (22). La duración de pulsos más cortas con fluencias menores genera temperaturas máximas más altas dentro del objetivo y menos daño fototérmico inespecífico a las estructuras circundantes. Las longitudes de onda utilizadas actualmente para el LPS son 532, 755 y 1064 nm disponibles en dispositivos Nd: YAG (PicoWay, Syneron-Candela, Inc., Irvine, CA) y alejandrita (PicoSure, Cynosure, Inc., Westford, MMA) (23)(24). Se ha reportado configuraciones de láser para el melasma con fluencia entre 1.3–1.5 mJ por micro haz, tamaño de punto de 100 puntos por  $6 \times 6$  mm de diámetro con duraciones de pulsos de 450 picosegundos (ps) , rangos de 400–1000 disparos y entre 1 a 7 sesiones (25).

Los eventos adversos reportados son leves y autolimitados (eritema transitorio y edema post tratamiento en el 95% y 1.9% de los tratamientos respectivamente además de dolor, formación de costra, ampolla e hipopigmentación (26-27). Otros tipos de dispositivos de energía utilizados para el melasma son los láseres de conmutación Q, luz pulsada intensa (IPL), láseres de revestimiento fraccionados no ablativos, láseres de revestimiento fraccionados ablativos (28).

#### ***4.2.1 Cómo funciona la intervención***

El novedoso mecanismo de acción del láser picosegundos (LPS) se traduce en selectividad del cromóforo con disminución del daño térmico al tejido circundante que minimiza desenlaces secundarios posterior a finalizar el tratamiento (25-29-30). Un estudio en población coreana donde se comparó dos líneas: Hidroquinona al 2% y LPS de 1064 y 595 nm 1 sesión semanas hasta completar 5 sesiones demostró una mejoría superior de valores relativos de luminosidad (RLI) para la hemicara tratada con láser sin embargo, sin diferencia en las puntuaciones de (mMASI) y sin eventos adversos graves reportados (31).

En el tratamiento de melasma se usa el láser picosegundo como monoterapia, en combinación con tratamiento tópico u otros tipo de dispositivo; Lee M-C et al, estudiaron población asiática con el objetivo de evaluar eficacia y seguridad del láser de alexandrita de 755 nm de picosegundo y el láser QS-Nd: YAG de 1064 nm y se concluyó una mayor tasa de eliminación de pigmentación de la hemicara tratada con láser picosegundo después del segundo tratamiento y a los 3 meses con tasa de aclaramiento más rápida y satisfactoria en comparación con el láser QS-Nd: YAG de 1064 nm (32). Son pocos los estudios clínicos que hablan de los resultados de esta nueva terapia (33).

Otras herramientas utilizadas además de la escala MASI y su versión modificada para la evaluación de la eficacia del tratamiento es el índice de luminosidad relativa de la piel (RLI) utilizando un colorímetro, el área de Melasma modificada e índice de gravedad (mMASI), puntaje de dolor, recurrencia de la enfermedad o satisfacción del sujeto (31). La escala VAS (escala visual análoga) también sirve valorar el grado de aclaramiento en el melasma: (1) Excelente aclaramiento del melasma > 81% (2) Buen aclaramiento 61-80% (3) Moderado

aclareamiento 41-60% (4) Leve aclareamiento 21-40% y (5) Mínimo aclareamiento < 20%, sin cambios o empeora (32). Por otro lado, la escala de mejoría estética global (GAIS) califica la mejoría en la despigmentación así: (3) mucha mejoría; (2) bastante mejoría; (1) mejoría; (0) sin cambios; (-1) peor (34).

Balkirishnan y cols para el año 2003 validaron para población caucásica la escala MelasQol, que involucra un cuestionario de 10 preguntas (calificadas como 1: nunca a 7: siempre) sobre el impacto, severidad de la influencia del melasma a nivel emocional, autoestima, actividades diarias, las relaciones sexuales, sociales e interpersonales, con la siguiente interpretación para la afectación a la calidad de vida: Ninguna: 10-13; Leve: 14-21; Moderada: 22-31; Severa: 32-51; Muy severa: 52-70 (35).

#### ***4.2.2 Por qué es importante esta revisión***

La terapia LPS es un tratamiento emergente en el manejo del melasma que ha mostrado resultados prometedores en los estudios en los que se ha implementado (32-25-31), conocer su efectividad constituye una oportunidad para el especialista de implementar nuevas estrategias terapéuticas en el escenario de una enfermedad de alta prevalencia, difícil manejo, y a su vez impactar positivamente a pacientes en quienes su autoestima se ve comprometida por esta condición (6-12-13). Desde lo clínico, abordar una terapia que ha demostrado menores efectos adversos debido a su novedoso mecanismo de acción ofrece así mejores resultados a los individuos asegurando una disminución en el porcentaje de recidiva o exacerbación (31).

Desde el punto de vista económico en un estudio Tailandés que midió calidad de vida utilizando la disposición a pagar y métodos de compensación de tiempo demostró que invierten

cerca de 7,2% del ingreso mensual equivalen aproximadamente de 100-5000 Baths (3,13 - 156,74 Dólares), una inversión significativa en el cuidado estético de esta condición (36). Científicamente el aporte a la literatura es importante, pues existen pocos estudios clínicos que recopilen las recomendaciones puntuales para lograr un manejo exitoso de esta patología (35-36).

## **5 Objetivos**

### **Objetivo general**

Evaluar la efectividad en la reducción del grado de pigmentación de la terapia LPS comparado con cualquier línea de manejo en el tratamiento del melasma.

### **Objetivos específicos**

- Describir el porcentaje de pacientes con mejoría en la calidad de vida posterior a manejo con LPS según escalas estandarizadas para melasma.
- Describir la frecuencia de los efectos adversos en pacientes manejados con láser con diagnóstico de melasma.

## **6 Métodos**

### ***6.1 Criterios para considerar estudios para esta revisión***

#### ***6.1.1 Tipo de estudios***

Experimentos clínicos aleatorizados y cuasiexperimentales.

#### ***6.1.2 Tipo de participantes***

Hombres y mujeres mayores de 18 años.

Pacientes con diagnóstico de melasma.

Fototipos cutáneos Fitzpatrick II -IV.

Pacientes de todos los grupos étnicos.

#### ***6.1.3 Tipo de intervenciones***

Se consideraron todos los experimentos controlados aleatorizados que incluyeran las diferentes líneas terapéuticas para el melasma (terapia tópica: cremas, peelings y dispositivos láser) en monoterapia y comparados en combinación con el LPS en sus diversas longitudes de onda, frecuencia de aplicación con cualquier fluencia, duración del pulso y del tratamiento.

#### ***6.1.4 Tipo de desenlaces medidos***

##### ***6.1.4.1 Desenlaces primarios***

- Número de grados de reducción de pigmentación medidos con algunas de las escalas de medición como las escalas MASI, mMASI , GAIS, VAS, Mexameter, RLI y VISIA.

##### ***6.1.4.2 Desenlaces secundarios***

- Porcentaje de paciente con mejoría de calidad de vida y satisfacción global evaluada con la escala MELASQOL y DLQI mediante una diferencia de medias.
- Proporción de satisfacción de los pacientes posterior a los tratamiento.
- Número de eventos adversos menores o mayores (Hiperpigmentación postinflamatoria, hipopigmentación, eritema, descamación, dermatitis, quemadura, prurito, xerodermia y petequias) que lleven al retiro del dispositivo durante el tratamiento.
- Número de sesiones requeridas con el dispositivo láser para mejoría de la severidad del melasma.
- Medición del dolor según escala visual análoga del dolor (EVAD).

#### ***6.1.5 Métodos de búsqueda para identificación de los estudio***

El 5 de noviembre se investigó en las siguientes bases de datos: Registro Especializado Cochrane usando los términos: “Laser Therapy, Phototherapy, Picosecond, Hyperpigmentation, Melanosis”. Se realizaron Registros de PubMed siguiendo el estrategia de búsqueda que se detalla a continuación.

El 22 de noviembre se amplió la búsqueda a las bases de datos de: Ovid Medline donde se aplicó una estrategia para experimentos clínicos con lenguaje controlado y texto libre. Se realizaron búsquedas en LILACS (base de datos de información sobre ciencias de la salud de América Latina y el Caribe) utilizando la estrategia de búsqueda detallada más adelante.

El 18 de diciembre buscamos en la siguiente base de datos: Registro Especializado de Epistemonikos usando términos “Pigmentation disorders, Picosecond Laser, Laser”.

Listas de referencias: Se verificaron las referencias de los estudios incluidos y excluidos para posibles referencias a experimentos clínicos aleatorizados adicionales.

Idioma: No se impuso restricciones de idioma al buscar publicaciones y de ser necesario por limitación en el lenguaje se llevarán a cabo traducciones al español.

Del 14 al 21 de enero se realizaron búsquedas en literatura gris (Google Scholar) con texto libre: “Picosecond Láser, Picosecond, Melasma, Cloasma, Hyperpigmentation”. Búsquedas electrónicas.

#### ***6.1.6 Búsquedas electrónicas***

Se realizó una búsqueda de la literatura en bases indexadas y literatura gris. La estrategia de búsqueda se presenta en tablas de resumen (Anexo 1.)

#### ***6.1.7 Búsqueda manual***

Se revisaron las referencias de otros documentos con el fin de encontrar otros artículos que no fueron captados en las bases de datos propuestas.

### ***6.1.8 Recolección de datos y análisis***

Se realizó una revisión exhaustiva de los artículos seleccionados del título y abstract para determinar si el estudio cumplió con los criterios de inclusión de forma independiente por dos autores por medio del Software Rayyan (39), una vez clasificados, aquellos estudios que se encontraron con la etiqueta "quizás" se definieron con un tercer evaluador. Los estudios duplicados fueron eliminados y los restantes leídos en su totalidad por los autores, se extrajeron datos según lo establecido en los desenlaces primarios y secundarios que facilitaron el análisis mediante tablas en Excel diseñada por los autores para su posterior comparación (Anexo 2).

### ***6.1.9 Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos***

Se utilizó como método para evaluar el riesgo de sesgo la herramienta CONSORT para experimentos clínicos. (Anexo 3).

### ***6.1.10 Medición del efecto del tratamiento***

Se analizaron los datos continuos del estudio reportados con medias y medianas.

### ***6.1.11 Manejo de los datos faltantes***

Se solicitaron al autor del artículo original a través de correo electrónico. No se recibió respuesta.

### ***6.1.12 Evaluación de heterogeneidad***

Los estudios fueron clínicamente heterogéneos en su población, raza, tipo y duración del melasma; así mismo en el tratamiento dirigido, su estrategia y técnica de evaluación.

### ***6.1.13 Síntesis de los datos***

Se utilizaron tablas de extracción de datos, una para cada estudio, tres revisores de forma independiente realizaron la obtención de información para cada uno de los desenlaces de interés. Se presentaron los resultados en tablas de resumen por cada estudio mediante el software RevMan 5.

### ***6.1.14 Análisis de subgrupos e investigación de heterogeneidad***

No se realizó análisis de subgrupos debido a que cada uno de los artículos de forma independiente tenían diferentes estrategias de intervención, población, comparador así como también pequeños tamaños de muestra.

### ***6.1.15 Tabla de resumen de resultados (GRADE)***

Se gradó la fuerza de la recomendación del cuerpo de evidencia con la herramienta GRADE. (Anexo 4).

## **7 Resultados**

### ***7.1 Descripción de los estudios***

Se incluyeron 6 artículos de los cuales 5 fueron realizados en población asiática y 1 en población Norte Americana, con diagnóstico de melasma, fototipo Fitzpatrick II-V, experimentos clínicos aleatorizados, con un rango de pacientes incluidos desde 8 hasta 39, los cuales se encontraron en idioma inglés, la publicaciones de los artículos comprendieron desde 2.017 – 2.019. El proceso de selección se detalla en el flujograma. (Anexo 5).

#### ***7.1.1 Resultados de la búsqueda***

En total se identificaron 4.911 citas en búsquedas electrónicas, se obtuvieron 43 artículos de texto completo de los cuales se incluyeron 6 artículos cumpliendo con los criterios de inclusión. Se identificó 1 experimento clínico actualmente en desarrollo.

#### ***7.1.2 Estudios incluidos***

Se incluyeron 5 experimentos clínicos aleatorizados y 1 experimento cuasiexperimental con un total de 125 participantes que cumplieron con los criterios de inclusión. Thep Chalermchai 2.018; Choi 2.017; Lee 2.018; Lyons 2.019; Wang 2.019; Da Jung 2.019. Las características completas se describen en las tablas de los estudios. (*Tabla 1*).

### **7.1.3 Estudios excluidos**

Se excluyeron 37 artículos principalmente por el tipo de intervención diferente al objetivo de esta revisión y el diseño del estudio. Las características completas se describen en las tablas de los estudios. (*Tabla 2*).

### **7.2 Efecto de la intervención**

El sistema GRADE permite concluir sobre la fuerza de la recomendación del cuerpo de evidencia. Debido a que las intervenciones y los comparadores fueron diferentes en cada experimento se generó una gradación para cada desenlace primario, especificando el tipo de intervención y comparador. A continuación, se presentan los resultados de cada experimento.

Thep Chalermchai, 2.018. Experimento clínico aleatorizado, prospectivo, de cara dividida, intervinieron 30 mujeres con visitas programadas al inicio, semana 4, 8, y 12 encontrando que:

La media y desviación estándar (DE) de la escala mMASI como desenlace primario en ambos grupos demostró una reducción progresiva y significativa de la pigmentación desde la línea de base ( $9,46 \pm 3,4$ ;  $9,48 \pm 3,4$   $p=0,975$ ), a la semana 8 se evaluó la mejoría del 50% en la mMASI-50 con respecto a la línea de base encontrándose mejoría en el 70% de los pacientes del grupo láser y 43,3% en el control con medias aproximadamente de (4,8 y 5,5  $p=0,132$ ). La última semana evaluada la mMASI mostró una reducción significativa en las áreas tratadas con láser en contraste con los controles (Hidroquinona 4%) con valores de ( $3,52 \pm 1,4$  y  $4,18 \pm 2,03$  respectivamente;  $p=0,035$ ). La media del índice de melanina (Mexameter MX18®) no mostró

diferencias significativas al inicio y finalización del estudio tanto para el grupo A como el B con 272 y 270 puntos ( $p=0,78$  y  $p=0,74$ ) (25).

#### *Desenlace primario*

- Con un grado de certeza moderada: La intervención con Láser Picosegundos 1,064 nm más Hidroquinona al 4% comparado con Hidroquinona 4% para melasma dérmico y mixto, al ser evaluado con escala mMASI y seguimiento a 12 semanas, logró una reducción de la pigmentación con una puntuación media de 3.52.
- Con un grado de certeza moderada: La intervención con Láser Picosegundos 1,064 nm más Hidroquinona al 4% comparado con Hidroquinona 4% para melasma dérmico y mixto, con seguimiento a 12 semanas logró una reducción de 272 puntos del índice de melanina Mexameter. (Anexo 4).

#### *Desenlace secundario*

La satisfacción de los sujetos a la semana 4 fue mejor para el grupo de la intervención ( $1,23 \pm 0,89$ ) y para el control ( $0,70 \pm 0,65$ ) con ( $p=0,011$ ); en la semana 8 y 12 no hubo significancia estadística. La calidad de vida del participante (DLQI) mejoró respecto a la línea de base, pero no se observaron diferencias significativas. El grupo A mostró una Media 2,0 en la Escala Visual Análoga del dolor. La descamación, el eritema y el dolor urente fueron los eventos adversos reportados de la intervención y no requirieron tratamiento (25).

Young-Jun Choi, 2017 incluyeron 39 mujeres al experimento, se aplicó diariamente hidroquinona al 2% en ambos lados de la cara desde la visita inicial, se aplicó láser Picosegundo

a una longitud de onda de 1,064 nm 2–4 pasadas seguidas de 595 nm con 1–2 pases hasta completar 5 sesiones en el lado de la intervención (31).

La evaluación de la escala mMASI, hacia la semana 7 en ambos grupos mostró una reducción de la puntuación con respecto a la línea de base en el lado tratado con láser picosegundos más hidroquinona al 2% vs el lado control con una ( $p < 0.005$ ). Al final de la intervención no hubo diferencias significativas entre los grupos. El índice de luminosidad Relativa (RLI) arrojó un excelente resultado con medias en el grupo A y B de ( $2,92 \pm 1,52$ ;  $5,00 \pm 2,16$   $p < 0,0001$ ). Se demostró un cambio de color en 30/39 pacientes tratados con láser (76,92%) frente a 1/39 (2,56%) en el lado control (31).

#### *Desenlace primario*

- Con grado de certeza moderada: El Láser picosegundos (1.064 y 595 nm) más Hidroquinona al 2% comparado con Hidroquinona al 2% para melasma al ser evaluado con escala mMASI para un seguimiento de 18 semanas, logró una puntuación promedio de 14 puntos en despigmentación.
- Con grado de certeza moderada: El Láser picosegundos (1.064 y 595 nm) más Hidroquinona al 2% comparado con Hidroquinona al 2% para melasma al ser evaluado durante 18 semanas logró una reducción del índice de luminosidad relativa (RLI) en promedio de 2,92 puntos. (Anexo 4).

#### *Desenlace secundario*

La satisfacción subjetiva a la semana 7 indicó que el 58,9% de los participantes mostraron estar satisfechos con el tratamiento biconjugado en un lado de la cara mientras que el 15,38%

demonstraron preferir hidroquinona al 2% como monoterapia; sin embargo, hacia la semana 18, no se encontraron diferencias en la satisfacción entre los dos grupos lo cual indicó una concordancia con los resultados de mMASI. Los eventos adversos desarrollados por los participantes fueron dermatitis leve después del procedimiento, dolor leve durante el tratamiento con una Escala visual análoga del dolor  $<4$ , eritema leve inmediatamente después de la aplicación de láser, de aparición transitoria por lo que no fue considerado por los investigadores como un evento adverso significativo (31).

Ching Lee, en el 2.018 utilizó en el lado derecho de la cara láser picosegundos y en el izquierdo láser QS Nd: YAG 1064 nm. A ambos lados se recetó crema despigmentante con ácido tranexámico. Se administraron 4 sesiones láser (1 sesión mensual) y se realizaron tomas seriadas semanales y mensuales de fotografías (T2-T10) que posteriormente fueron analizadas con la escala VAS en cada punto del tiempo por el médico y el paciente y comparada con la fotografía tomada en la línea basal. Se realizó un control a los 3 meses del último tratamiento.

El estudio mostró una mejoría significativa en T5 en el lado derecho (VAS 3)  $2,5\% \pm 0,52$  en comparación con el lado Izquierdo (VAS 4)  $3,21\% \pm 0,92$  ( $p=0,014$ ), después de 2 sesiones láser; la autoevaluación del paciente evidenció una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,025$ ) del lado derecho de la cara ( $2,75\% \pm 0,62$ ) vs lado izquierdo ( $3,25\% \pm 0,86$ ). Posterior al término de las 4 sesiones se evidenció un buen aclaramiento del melasma en la evaluación médica (VAS 2)  $1,38\% \pm 0,48$  vs (VAS 3)  $2,04\% \pm 0,75$ , para el lado derecho e izquierdo respectivamente, con resultados similares para la autoevaluación del paciente (VAS 2)  $1,41\% \pm 0,51$  vs (VAS 3)  $2,08\% \pm 0,79$ , para ambos grupos los resultados fueron significativos

( $p < 0.005$ ). Adicionalmente el láser Picosegundos logró una tasa de despigmentación más rápida en comparación con láser QS Nd: YAG 1064 nm con 2 sesiones (32).

#### *Desenlace primario*

- Con un grado de certeza moderada: La intervención con láser picosegundos Alexandrita 755 nm más ácido tranexámico 300 mg oral, protector solar SPF 50 y crema blanqueadora con ácido tranexámico tópico al 3% en ambos grupos comparado con láser QS Nd:YAG 1064 nm para melasma, al ser evaluado con escala VAS y con un seguimiento de 7 meses, logró una puntuación promedio de 2,04 en despigmentación (Anexo 4).

#### *Desenlace secundario*

A los 3 meses los resultados fueron consistentes y no evidenciaron recaída, melasma de rebote, despigmentación o hiperpigmentación postinflamatoria (32).

Lyons, 2.019 aleatorizaron un lado de la cara de los pacientes y aplicaron 9 sesiones con láser picosegundos 1.064 nm , el lado control fue tratado con crema aclarante y se realizó una posterior evaluación mediante aplicación de la escala de mejoría estética global (GAIS) realizada por 2 médicos, dicha escala mostró una mejora general del lado del tratamiento vs el control 80%  $n=8$  vs 20%  $n=2$  (tomaron puntuaciones de 1 a 3 como mejoría general) (34).

### *Desenlace primario*

- Con un grado de certeza bajo: La intervención con láser picosegundos 1.064 nm más crema aclarante conjugada (tretinoína 0,05%, ácido kójico 3%, hidroquinona 6% e hidrocortisona 1%) vs crema aclarante conjugada al ser evaluado con escala de mejoría estética global (GAIS) con 9 sesiones de tratamiento, logró una puntuación promedio de 1,3 (0.86 - 1.74) (Anexo 4)

### *Desenlace secundario*

Se aplicó la escala MelasQol para calidad de vida en la primera y última visita, Con un resultado inicial de 31,8% y una puntuación final de 26,1%.

Los sujetos calificaron mediante una encuesta de resultados los cambios en el melasma en el lado de intervención de la siguiente manera: peor: n=0; sin cambio: n=1; ligeramente mejor: n=4; bastante mejor n=2; mucho mejor: n=3. Como desenlace secundario reportaron eritema leve que resolvió en un par de horas y 2 pacientes presentaron Petequias (34).

Wang, 2019 incluyó 26 pacientes aleatorizados en 3 grupos, A1 (3 sesiones de Láser), A2 (5 sesiones de láser), 1 sesión cada 4 semanas y el grupo B (TCC diariamente durante al menos 8 semanas y luego se redujo gradualmente hasta la evaluación final; semana 20).

Un análisis de varianza unidireccional (ANOVA) en la escala MASI no encontró diferencias significativas al comparar la línea de base entre los 3 grupos ( $p=0,240$ ). Los puntajes en la escala MASI presentaron mejoría significativa en los 3 grupos a la semana 12 y 20 ( $p<0,01$ ), sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos. En la semana 20, la

tasa de mejoría más notable se observó en el grupo A1 (3 sesiones; 52%), luego el grupo B (TCC tópica; 50%) y finalmente en el grupo A2 (5 sesiones láser; 38%), esta diferencia entre los 2 grupos láser no fue estadísticamente significativa. El análisis del sistema de imagen VISIA reveló una mejoría en la pigmentación en las áreas de melasma en ambos grupos de láser, el esquema de 5 sesiones fue superior al de 3 sesiones. También demostró que signos de fotoenvejecimiento como arrugas, textura y poros en la piel evaluados con escala VISIA pueden ser reversibles con un láser picosegundos Alexandrita de 755 nm más lentes difractivos (40).

#### *Desenlace primario*

- Con un grado de certeza baja: La intervención con láser Picosegundos Alexandrita 755 nm con lentes difractivos comparado con crema triconjugada TCC (Acetónido de fluocinolona 0.01% + hidroquinona 4% + tretinoína 0.05%) para melasma, evaluado con escala MASI y seguimiento a 20 semanas, logró una reducción en la pigmentación en promedio de 4.13 puntos (Anexo 4).

#### *Desenlace secundario*

Los efectos adversos reportados en el grupo de láser fueron eritema, descamación focal y en el grupo A2 un 18.2% presentó hiperpigmentación postinflamatoria. El grupo B, reportó xerodermia, eritema y prurito. Todos con una disminución gradual después de 1 a 3 meses. No se observaron recurrencias durante el periodo de seguimiento (40).

Da Jung Jo, 2.019 en su estudio de cara dividida incluyeron 8 pacientes, cada láser se usó en una mitad de la cara. Se examinaron las lesiones de melasma y piel normal circundante con el

MCR 1 y 24 horas posterior a la intervención. El índice de melanina se evaluó con la escala Mexameter ® MX18 antes y después de la intervención. Se encontró como línea de base una distribución irregular y mayor densidad de melanina en las lesiones de melasma que en la piel normal circundante. Después de usar el láser picosegundos, hubo una disminución en la reflectancia inducida por la melanina en el estrato espinoso y basal de la piel, el índice de melanina disminuyó significativamente a las 1 y 24 horas Postintervención, con un valor de 19.04% y 7.76% respectivamente. Por el contrario, la intervención con Nd: YAG 1.064 nm condujo una mejoría leve en el estrato espinoso y en la capa basal, sin embargo, el índice de melanina disminuyó significativamente con valores de 14.23% y 5.78% a las 1 y 24 horas respectivamente. Al final de la intervención hubo una disminución en la reflectancia inducida por la melanina en las lesiones de melasma y piel normal circundante que se evidenció en la melanosís a pesar de la ausencia de cambios clínicos. No hubo mayor mejoría en la piel normal circundante que en las lesiones de melasma. Los autores concluyen que hay un mayor beneficio en disminuir la melanosís con el láser picosegundos Alexandrita que con el Nd:YAG (30).

#### *Desenlace primario*

- Con un grado de certeza baja: La intervención in vivo con láser Picosegundos Alexandrita 755 nm comparado con láser Q-Switched Nd:YAG 1.064 nm, en seguimiento por 24 horas, produce una reducción en el índice de melanina de 7,76% (Anexo 4).

## **8 Discusión**

Existen Múltiples tratamientos médicos para el manejo del melasma, dentro de los cuales se encuentran los dispositivos de energía láser, siendo los láser picosegundos un instrumento novedoso por su mecanismo de acción.

Los estudios incluidos en esta revisión (5 experimentos y 1 estudio cuasi experimental) evaluaron la efectividad del láser picosegundos como tratamiento aclarante en pacientes con melasma. Los estudios aplicaron diferentes longitudes de onda en monoterapia (2 experimentos) y en combinación con otras terapias (crema aclarante). Todos los experimentos reportaron uso de protector solar a excepción de 1 estudio (Da Jung Jo et al). Ningún experimento utilizó placebo. Las poblaciones intervenidas fueron mujeres en su mayoría asiáticas (5 experimentos) con fototipos fitzpatrick II – IV, con edades comprendidas entre los 18 – 74 años.

### ***Desenlace primario***

Esta es la primera revisión sistemática que aborda el uso de láser picosegundos vs otras terapias de manejo. Se evaluó la reducción de pigmentación del melasma mediante las escalas MASI, mMASI, VAS, GAIS, VISIA, RLI, MEXAMETER, lo que evidenció gran variabilidad en la medición de efectos sobre la pigmentación.

La calidad de los artículos incluidos fue moderada a baja. Respecto a la administración del láser picosegundos, no hubo unidad en el número de sesiones, longitudes de onda, ni en los

comparadores, encontrándose diferentes combinaciones y dosis incluyendo terapia tópica, terapia oral y láser Q-Switched Nd: YAG 1064 nm.

El uso de crema triconjugada (hidroquinona, retinoide y corticoide) es actualmente la terapia con mayor efectividad y seguridad en el tratamiento del melasma (39-40-41). Wang encontró una eficacia comparable en el efecto despigmentante entre el láser picosegundos y la crema aclarante triconjugada (40). Lo anterior se puede explicar ya que el lado de la cara tratada con la intervención no incluyó una terapia coadyuvante en comparación con los otros 5 estudios donde se utilizaron terapias en combinación, lo que sugiere que el tratamiento con LPS en combinación logra mayor despigmentación y como monoterapia puede ser útil en pacientes con poca adherencia a manejos tópicos prolongados.

Ching Lee, encontró que la despigmentación en el lado de la intervención con láser picosegundos se mantuvo durante los 3 meses de seguimiento posterior a la última sesión y Wang no reportó recaídas de la enfermedad en los 5 meses de seguimiento en contraste con otros dispositivos de energía como el láser Q-Switched convencional o de baja fluencia que ha informado altas tasas de recurrencia , con una frecuencia del 100%, 81% y 64% a los 3 meses posterior al tratamiento respectivamente (42-43-44). También se reportó recurrencias en estudios con microscopía confocal de reflectancia cuando se administró láser Q-Switched, encontrando que los resultados iniciales en la eliminación en la capa basal de partículas de melanina regresaron al nivel inicial pasados 3 meses (46).

Parra, 2.016 concluyó que el láser de tipo Nd: YAG Q-Switched era seguro pero presentaba altas tasas de recurrencia a largo plazo con un efecto terapéutico limitado (45).

Esta diferencia entre ambos láseres puede deberse al mecanismo de acción del picosegundos, que actúa con una velocidad mayor de suministro de energía con una fragmentación de los melanosomas en partículas más pequeñas que son eliminados más fácilmente por el sistema macrofagocítico, lo que sugiere superioridad del láser picosegundos para mantener el efecto despigmentante por el periodo de seguimiento en comparación con el láser Q-Switched (47).

Son necesarios experimentos con tiempos de seguimiento más largos para valorar la efectividad del tratamiento a largo plazo.

### *Desenlaces secundarios*

### *Calidad de vida*

A pesar de la importancia de la calidad de vida en el melasma, esta sólo fue reportada en 2 estudios mediante las escalas MelasQol y DLQI. Para el primer caso, hubo una mejoría promedio de 5.7 puntos, sin embargo, no representó necesariamente un cambio en la categoría inicial (34). Por otro lado la DLQI mejoró en comparación a la línea de base pero no se observaron diferencias significativas (25).

La escala MelasQol ha sido traducida a varios idiomas; actualmente se encuentra validada en Colombia (17) en contraste con la DLQI aún sin validación en el país. Ochi Harumi en el 2016 encontró que no hubo correlación entre la puntuación MASI y la MelasQol, lo que advierte que la gravedad clínica no fue el único criterio utilizado por los pacientes para evaluar la carga de su condición (46-47). Los resultados en la escala MelasQol podrían verse afectados por la gravedad de la enfermedad, el historial de tratamiento previo, factores socioeconómicos, influencias culturales, aplicación cosmética y comorbilidades (50), dichos factores no se

tuvieron en cuenta en los estudio; cabe denotar que estas escalas no eran desenlaces primarios lo que puede explicar la poca profundidad en el análisis por parte de los mismos.

Los hallazgos sugieren que debe hacerse un análisis más detallado de la calidad de vida cuando se realiza manejo con láser picosegundos ya que a pesar de ser una patología benigna el melasma tiene gran repercusión emocional , muchas veces acompañado de sentimientos de molestia, baja autoestima, frustración, vergüenza y depresión que motiva a los pacientes a buscar un tratamiento efectivo (51).

### ***Satisfacción del participante***

Este desenlace se evaluó en 2 experimentos con encuestas de satisfacción (Lyons y Choi). El 40% de los pacientes reportó un ligero cambio en la pigmentación posterior al tratamiento y un 50% mencionó un cambio mejor o bastante mejor mientras que en el otro experimento se evidencio una satisfacción del 58.9% a la semana 7 en los pacientes con la intervención, no obstante, a la semana 18 no hubo diferencia significativa del LPS vs el control. Consideramos que la evaluación de la satisfacción de los pacientes es un parámetro que debe evaluarse desde el inicio del estudio, durante y posterior al tratamiento debido a su alta tasa de recaída.

### **Efectos adversos**

Otro de los manejos más usados para el melasma es el láser QS Nd:YAG, diferentes estudios han demostrado efectos adversos importantes como hiperpigmentación post inflamatoria (50-

51) e hipopigmentación moteada (52-53-54-55) cuando es usado en trastornos de la pigmentación. Ka-yee Kung, en su experimento donde usó LPS con doble longitud de onda para el manejo de lesiones pigmentarias benignas en pacientes asiáticos encontró una tasa de hiperpigmentación post inflamatoria del 4.8% frente al 25% que reporta la literatura para el QS Nd:YAG (58). Wattanakrai y colaboradores en su experimento donde comparó el láser QS Nd:YAG vs hidroquinona 2% en pacientes con melasma reportó que la hipopigmentación moteada e hiperpigmentación de rebote fueron los efectos adversos más notables en aquellos que recibieron tratamiento con láser después del periodo de estudio que concluyó 12 semanas después del tratamiento (44). Wang reportó hiperpigmentación postinflamatoria en el 18,2% de los casos. En nuestra revisión, la mayoría de los estudios reportaron eventos adversos leves y transitorios (Anexo 6) Por lo anterior, consideramos que el láser picosegundos es una terapia con mayor perfil de seguridad.

En nuestra revisión el dolor no fue un evento adverso reportado frecuentemente, Thep Chalermchai, reportó una media de 2 para el dolor según la escala visual análoga del dolor (EVAD); Por otro lado, Pintó en 2.017 comparó la eficacia y efectos secundarios del láser picosegundos vs láser Nd: YAG Láser de nanosegundo de 1064 nm para la eliminación de tatuajes, si bien el aclaramiento general no mostró diferencias estadísticas significativas ( $p=1,0$ ) si hubo diferencias en el dolor usando la misma escala ( $3,8 \pm 1$  vs  $7,9 \pm 1,1$ ,  $P < 0,001$ ) respectivamente (59).

Al ser un dispositivo novedoso de alto nivel tecnológico su costo es elevado para la adquisición por parte del especialista, en comunicación por vía electrónica con Doctor Héctor Galván, dermatólogo especialista en láser, informo que el costo del equipo es de

aproximadamente 150.000 USD y el precio de cada sesión de LPS puede oscilar entre 150 a 300 USD.

### ***8.1 Resumen de resultados principales***

Se incluyeron 5 experimentos clínicos aleatorizados y 1 experimento cuasiexperimental con baja a moderada calidad metodológica con resultados aplicables y reproducibles en la población, sin embargo, con limitaciones en el tiempo de seguimiento (un estudio sin reporte), tamaños de muestra, información estadística completa y detallada, explicación clara de las tablas y gráficas utilizadas en el documento.

Con prudencia, podría decirse que existe una tendencia a sugerir efectividad superior del LPS respecto a otros manejos por sus características físicas y mecanismo de acción, en combinación con otro tipo de terapia tópica. Se presentan las tablas de resumen de desenlaces primarios (Anexo 7).

## **9 Conclusiones**

### ***9.1 Implicaciones para la práctica***

Esta revisión responde la pregunta de investigación, hay evidencia baja a moderada sobre la efectividad del LPS en combinación con otras terapias para lograr despigmentación en pacientes con melasma, sin embargo, se requieren más experimentos clínicos aleatorizados que evalúen el efecto del dispositivo LPS en muestras representativas y periodos de seguimiento más largos para determinar efectos secundarios, recurrencia de la enfermedad y seguridad del manejo.

### ***9.2 Implicaciones para investigación***

El melasma es una patología que afecta a un importante número de personas con gran impacto negativo en la calidad de vida, actualmente existen pocos estudios que aborden el manejo con dispositivo LPS; la mayoría tienen fallas metodológicas en tamaños de muestra, periodos de seguimiento, aleatorización y homogeneidad en escalas de medición de pigmentación, que sugieren mala calidad de la evidencia y un riesgo de sesgo serio. El melasma al ser una condición crónica y recidivante requiere de experimentos que tengan un periodo de intervención de mínimo 6 meses, con un seguimiento a largo plazo de al menos 12 meses posterior a la intervención necesario para evaluar la seguridad y continuidad del efecto aclarante a través del tiempo (37). Las características de los pacientes frente a su fototipo fitzpatrick, tipo de melasma y grupo étnico son relevantes al momento de evaluar la variación de la respuesta ante las intervenciones.

Al ser una patología de alto costo en la que se invierten grandes cantidades de dinero es importante realizar estudios de costo-efectividad que comparen la terapia láser picosegundos con otras líneas de tratamiento.

## **10 Reconocimientos**

A la Dra. Ana Caona Martínez del Valle MD, MSc; quien apoyó en la gradación de la evidencia.

Al Dr. Héctor Ricardo Galván MD, Esp en dermatología láser; quien nos facilitó material bibliográfico.

## **11 Contribución de los Autores**

El presente proyecto es un trabajo original y los autores son los titulares exclusivos de los derechos patrimoniales y morales de autor. Todos los autores han contribuido intelectualmente en la elaboración de la hipótesis , diseño del estudio , análisis y resultados. Los investigadores han leído y aprobado la versión final del manuscrito.

## **12 Declaración de intereses**

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### **13 Consideraciones éticas**

La revisión sistemática de literatura no requiere de la presentación del protocolo ante un comité de ética. Este estudio se considera sin riesgo (categoría A) según la Resolución número 8430 de 1993 de la República de Colombia del Ministerio de Salud. Los autores conocen los principios éticos de acuerdo con la declaración de Helsinki, pautas de la CIOMS, el código de Núremberg y el informe de Belmont.

## 14 Administración del proyecto

### 14.1 Cronograma

NOMBRE DE LA ACTIVIDAD	Oct/19	Nov/19	Dic/19	Ene/20	Feb/20	Mar/20	Abr/20	May/20	Jun/20
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Realización del protocolo de Investigación</b>	X	X	X	X	X				
<b>Recolección de base de datos</b>					X	X			
<b>Tabulación y análisis de la información</b>					X	X	X		
<b>Revisión y redacción de los resultados</b>							X	X	
<b>Redacción y entrega final del documento</b>								X	
<b>Corrección del documento</b>								X	
<b>Aprobación de documento final</b>								X	X

## 14.2 Presupuesto

RUBROS	DINERO
Personal	\$ 31.002.000
Viajes	\$ -
Materiales e insumos	\$ 150.000
Servicios técnicos	\$ -
Material bibliográfico	\$ -
Equipos y software	\$ -
Salidas de campo - transporte	\$ 350.000,00
<b>TOTAL</b>	<b>\$ 31.502.000</b>

\* \* 51.670 valor hora de investigador: 200 cada uno

Los costos del estudio serán asumidos en su totalidad por los investigadores.

## 15 Características de los estudios

15.1 Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Artículo incluidos							
Nombre del artículo	Autor	Año	Criterios de inclusión				
			Diagnostico	Edad	Tipo de estudio	Láser	Fitzpatrick
			Melasma	> 18 años	Experimento y cuasiexperimento	LPS	I-IV
Effects of a fractional picosecond 1,064 nm Laser for the treatment of dermal and mixed type melasma	Thep Chalermchai, Paisal Rummaneethorn	2.018	Si	Si	Si	Si	Si
Efficacy and Safety of a Novel Picosecond Laser Using Combination of 1 064 and 595nm on Patients with Melasma: A Prospective, Randomized, Multicenter, Split-face, 2% Hydroquinone Cream-Controlled Clinical Trial.	Young-Jun Choi, MD, Jae-Hui Nam, MD, Jung Yupik, MD, Joon Hong Min, MD, Kui Young Park, MD, PhD, Eun Jung Ko, MD, Beom Joon Kim, MD, PhD, and Won-Serk Kim, MD, PhD	2.017	Si	Si	Si	Si	Si
A split-face study: comparison of picosecond alexandrite Laser and Q-switched Nd:YAG Laser in the treatment of melasma in Asians	Mei-Ching Lee, Ying-Fang Lin, Sindy Hu, Yau-Li Huang, Shyue-Luen Chang, Chun-Yu Cheng, Chun-Shin Chang.	2.018	Si	Si	Si	Si	Si
A Randomized, Controlled, Split-Face Study of the Efficacy of a Picosecond Laser in the Treatment of Melasma	Alexis B. Lyons MD, Ronald L. Moy MD, Jennifer L. Herrmann MD	2.019	Si	Si	Si	Si	Si
Prospective randomized controlled trial comparing treatment efficacy and tolerance of picosecond alexandrite Laser with a diffractive lens array and triple combination cream in female Asian patients with melasma.	Y.-J. Wang, E.-T. Lin, Y.-T. Chen, P.-C. Chiu, B.-S. Lin, H.-M. Chiang, Y.-H. Huang, K.-Y. Wang, H.-Y. Lin, T.-M. Chang, C.-C. Chang	2.019	Si	Si	Si	Si	Si

Artículo incluidos							
Using Reflectance Confocal Microscopy to Observe In Vivo Melanolysis After Treatment with the Picosecond Alexandrite Laser and Q-Switched Nd:YAG Laser in Melasma	Da Jung Jo, In-Hye Kang , Ji Hwoon Baek, Min Jae Gwak, Sang Jun Lee, and Min Kyung Shin	2.019	Si	Si	Si	Si	Si

**15.2 Tabla 2 Características de estudios excluidos**

Artículos excluidos							
Nombre del artículo	Autor	Año	Criterios de inclusión				
			Diagnostico	Edad	Tipo de estudio	Láser	Fitzpatrick
			Melasma	> 18 años	Experimento y cuasiexperimento	LPS	I-IV
Treatment of Melasma and Post-Inflammatory Hyperpigmentation by a Picosecond 755-nm Alexandrite Laser in Asian Patients	Ye Jin Lee, Ho Jeong Shin, Tai-Kyung Noh, Kwang-Ho Choi1 , Sung-Eun Chang	2.017	Si	Si	Reporte de caso	Si	No reporta
Melasma: A critical analysis of clinical trials investigating treatment modalities published in the past 10 years	Spierings, Natalia.	2.019	Si	No reporta	Revisión sistemática de la literatura	Si	No reporta
Combined treatment of melasma involving low-fluence Q-switched Nd:YAG Laser and fractional microneedling radiofrequency.	Kwon, Hyuck Hoon; Choi, Sun Chul; Jung, Jae Yoon; Park, Gyeong-Hun	2.019	No	Si	Estudio retrospectivo	No	No reporta

Artículos excluidos							
Low-fluence Q-switched Nd: YAG 1064-nm Laser and intense pulsed light for the treatment of melasma.	Vachiramon, V; Sirithanabadeekul, P; Sahawatwong, S;	2.015	Si	Si	Experimento clínico aleatorizado	No	No reporta
A split face study to document the safety and efficacy of clearance of melasma with a 5 ns q switched Nd YAG Laser versus a 50 ns q switched Nd YAG Laser.	Alsaad, Salman M S; Ross, E Victor; Mishra, Vineet; Miller, Lee;	2.014	Si	Si	Experimento clínico aleatorizado	No	No reporta
Treatment of melasma with mixed parameters of 1,064-nm Q-switched Nd:YAG Laser toning and an enhanced effect of ultrasonic application of vitamin C: a split-face study	Lee, Mei-Ching; Chang, Chun-Shin; Huang, Yau-Li; Chang, Shyue-Luen; Chang, Chih-Hsiang; Lin, Ying-Fang; Hu, Sindy	2.015	Si	Si	Experimento clínico aleatorizado	No	No reporta
Combination treatment of low-fluence 1,064-nm Q-switched Nd: YAG Laser with novel intense pulse light in Korean melasma patients: a prospective, randomized, controlled trial.	Yun, Woo Jin; Moon, Hye-Rim; Lee, Mi-Woo; Choi, Jee-Ho; Chang, Sung-Eun;	2.014	Si	Si	Experimento clínico aleatorizado	No	No reporta
A randomized, split-face clinical trial of low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) Laser versus low-fluence Q-switched alexandrite Laser (755 nm) for the treatment of facial melasma.	Fabi, Sabrina G; Friedmann, Daniel P; Niwa Massaki, Ane B; Goldman, Mitchel P;	2.014	Si	Si	Experimento clínico aleatorizado	No	No reporta

Artículos excluidos							
Low-power fractional CO <sub>2</sub> Laser versus low-fluence Q-switch 1,064 nm Nd:YAG Laser for treatment of melasma: a randomized, controlled, split-face study.	Jalaly, Niloofar Y; Valizadeh, Neda; Barikbin, Behrooz; Yousefi, Maryam;	2.014	Si	SI	Experimento clínico aleatorizado	No	No reporta
Interventions for melasma.	Rajaratnam, Ratna; Halpern, James; Salim, Asad; Emmett, Charis;	2.010	Si	SI	Revisión sistemática de la literatura	No	No reporta
New and experimental treatments of cloasma and other hypermelanoses.	Picardo, Mauro; Carrera, Manuela;	2.007	Si	SI	Revisión sistemática de la literatura	No	No reporta
Melasma: treatment evaluation.	Salem, Ahmed; Gamil, Hend; Ramadan, Ali; Harras, Mona; Amer, Amin;	2.009	Si	SI	Experimento clínico	No	IV - V
A prospective, split-face, randomized study comparing a 755nm picosecond Laser with and without diffractive lens array (dla) in the treatment of the unwanted pigment component of melasma in Asians.	Manuskiatti, Woraphong; Techapichetvanich, Thanya; Tantrapornpong, Ploypailin; Wanitphakdeecha, Rungsima	2.019	Si	Si	Estudio Prospectivo	Si	No reporta
Efficacy and safety of picosecond 755nm alexandrite Láser for treatment of melasma in Asians-a retrospective study	Lee, Mei-Ching; Yang, Ching Sheng; Lin, Ying-Fang; Huang, Yau-L.	2.019	Si	Si	Cohorte Retrospectiva	Si	Si
The New Picosecond Láser Therapy for Benign Pigmented Dermatitis	Nakano, Shunji	2.017	No	Si	Artículo de Revisión	Si	No

Artículos excluidos							
Evolution of the Picosecond Laser: A Review of Literature	Torbeck, Richard L ; Schilling, Laura; Khorasani, Hooman; Dover, Jeffrey S; Arndt, Kenneth A; Saedi, Nazanin	2.019	No	Si	Revisión sistemática de la literatura	Si	No
Expanding the Applications of Picosecond Lasers	Rawaa Almkhtar, Joshua Ortego, Brain Lee1 and Deirdre Hooper	2.018	No	No reporta	Artículo de revisión	Si	No
Comparison of responses to picosecond and nanosecond Lasers in the treatment of hyperpigmented skin lesions	Park, Minkee; Kang, Hye Young; Choi, Mi Soo; Kim, Jong Gu; Park, Byung Cheol; Kim, Myung Hwa; Hong, Seung Phi	2.015	No	Si	Revisión sistemática de la literatura	Si	No
Picosecond Laser safe, effective for melasma	Petronelli, Morgan	2.019	Si	Si	Estudio Prospectivo	Si	No
Safety of a picosecond Laser with diffractive lens array (DLA) in the treatment of Fitzpatrick skin types IV to VI: A retrospective review	Haimovic, Adele; Brauer, Jeremy A.; Bae, Yoon-Soo Cindy; Geronemus, Roy G.	2.016	No	Si	Cohorte retrospectiva	Si	Si
Treatment of pigmentary disorders in patients with skin of color with a novel 755 nm picosecond, Q-switched ruby, and Q-switched Nd: YAG nanosecond Lasers: A retrospective photographic review	Levin, Melissa Kanchanapoomi ; Ng, Elise; Bae, Yoon-Soo Cindy; Brauer, Jeremy A.; Geronemus, Roy G.	2.016	No	Si	Artículo de Revisión	Si	Si

Artículos excluidos							
Clinical improvement of photoaging-associated facial hyperpigmentation in Korean skin with a picosecond 1064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet Laser	Jung, Chang Jin; Kim, Young Jae; Suh, Hyun Yi; Choi, Myoung Eun; Chang, Sung Eun.	2.019	No	Si	Experimento Clínico	Si	Si
Picosecond alexandrite Laser is superior to Q-switched Nd: YAG Laser in treatment of minocycline-induced hyperpigmentation: A case study and review of the literature	Barrett, Tom; de Zwaan, Sally	2.018	No	Si	Revisión de la Literatura - Reporte de caso	Si	No reporta
A prospective multi-center study of a dual-wavelength Laser picosecond for the treatment of melasma and lentigines in Asian skin:# LB5	Shek, Samantha; Negishi, Kei; Tanaka, Shiho; Yeung, Chi; Chan, Henry.	2.016	Si	Si	Estudio Prospectivo	Si	Si
Retrospective study of safety and efficacy of picosecond alexandrite 755 nm Laser for the treatment of melasma in Chinese	Han, Yu; Guan, Xin; Su, Ming Shan	2.018	Si	Si	Cohorte Retrospectiva	Si	Si
Laser and Laser compound therapy for melasma: a meta-analysis	Zhang, Yanan	2.019	Si	Si	META-ANALISIS	No	No reporta
A prospective randomized comparative study on 60 Indian patients of melasma, comparing pixel Q-switched Nd:YAG (1064 nm), super skin rejuvenation (540 nm) and ablative pixel erbium YAG (2940 nm) Lasers,	Garg S, Vashisht KR1, Makadia S1.	2.019	Si	Si	ECA	No	No reporta

Artículos excluidos							
with a review of the literature.							
A randomized, single-blind, study evaluating a 755-nm picosecond pulsed Alexandrite Laser vs. a non-ablative 1927-nm fractionated thulium Laser for the treatment of facial photopigmentation and aging	Monica Serra	2.018	No	Si	ECA	Si	No reporta
Melasma: a review	Victor FC 1 , Gelber J , Rao B .	2.004	Si	No reporta	Revisión de literatura	No	
Interventions for melasma	Rajaratnam, Ratna; Halpern, James; Salim, Asad; Emmett, Charis	2.010	Si	Si	Revisión sistemática de literatura	No	Si reporta
Melasma: systematic review of the systemic treatments.	Zhou, Linghong Linda; Baiberge nova, Akerke	2.017	Si	Si	Revisión sistemática de literatura	No	No reporta
Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: an abridged Cochrane review	Jutley, Gurpreet Singh; Rajaratnam, Ratna; Halpern, James; Salim, Asad; Emmett, Charis	2.014	Si	Si	Revisión sistemática de literatura	No	No reporta
Treatment of melasma with topical agents, peels and Lasers: an evidence-based review.	Rivas, Shelly; Pandya, Amit G	2.013	Si	No reporta	Revisión de la literatura basada en la evidencia	No	No reporta
Advances in the Treatment of Melasma: A Review of the Recent Literature	Ball Arefiev, Katharine L; Hantash, Basil M	2.012	Si	No reporta	Revisión de la literatura	No	Si reporta

Artículos excluidos							
New and experimental treatments of cloasma and other hypermelanoses.	Picardo, Mauro; Carrera, Manuela	2.007	Si	No reporta	Revisión bibliográfica	No	No reporta
Quality of randomized controlled trials reporting in the treatment of melasma conducted in China.	Chen, Zhiwei; Chen, Yuchi; Zeng, Jingchun; Wang, Yang; Ye, Teng; Zhou, Qiaochu; Du, Xiaojing; Su, Wenting; Ding, Zhishan	2.015	Si	No reporta	Revisión sistemática de la literatura	No	No reporta
Melasma Treatment With Pulsed-Dye Laser and Triple Combination Cream: A Prospective, Randomized, Single-Blind, Split-Face Study	Passeron, Thierry; Fontas, Eric; Kang, Hee Young; Bahadoran, Philippe; Lacour, Jean-Philippe; Ortonne, Jean-Paul	2.011	Si	No reporta	Revisión sistemática de literatura	No	Si reporta

## 16 Referencias

1. Sadeghpour M, Dover JS, Rohrer TE. Advances in the Treatment of Melasma. *Adv Cosmet Surg.* junio de 2018;1(1):163-74.
2. Laothaworn V, Juntongjin P. Topical 3% tranexamic acid enhances the efficacy of 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser in the treatment of melasma. *J Cosmet Laser Ther.* 18 de agosto de 2018;20(6):320-5.
3. Khurana VK, Misri RR, Agarwal S, Thole AV, Kumar S, Anand T. A randomized, open-label, comparative study of oral tranexamic acid and tranexamic acid microinjections in patients with melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019;85(1):39-43.
4. Tamega A de A, Miot HA, Moço NP, Silva MG, Marques MEA, Miot LDB. Gene and protein expression of oestrogen and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. *Int J Cosmet Sci.* abril de 2015;37(2):222-8.
5. Spierings NMK. Melasma: A critical analysis of clinical trials investigating treatment modalities published in the past 10 years. *J Cosmet Dermatol.* 11 de octubre de 2019;jocd.13182.
6. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther.* septiembre de 2017;7(3):305-18.
7. Colferai MMT, Miquelin GM, Steiner D. Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* octubre de 2019;18(5):1495-501.

8. Zeng X, Qiu Y, Xiang W. In vivo reflectance confocal microscopy for evaluating common facial hyperpigmentation. *Skin Res Technol.* 23 de septiembre de 2019;srt.12782.
9. Chatterjee M, Neema S. Dermoscopy of Pigmentary Disorders in Brown Skin. *Dermatol Clin.* octubre de 2018;36(4):473-85.
10. Yue B, Yang Q, Xu J, Lu Z. Efficacy and safety of fractional Q-switched 1064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser in the treatment of melasma in Chinese patients. *Lasers Med Sci.* noviembre de 2016;31(8):1657-63.
11. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol.* enero de 2011;64(1):78-83.e2.
12. Zhang L, Tan W-Q, Fang Q-Q, Zhao W-Y, Zhao Q-M, Gao J, et al. Tranexamic Acid for Adults with Melasma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 6 de noviembre de 2018;2018:1-13.
13. Pollo C, Meneguín S, Miot H. Evaluation Instruments for Quality of Life Related to Melasma: An Integrative Review. *Clinics [Internet].* 1 de junio de 2018 [citado 28 de noviembre de 2019];73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5952052/?report=classic>
14. Kheradmand M, Afshari M, Damiani G, Abediankenari S, Moosazadeh M. Melasma and thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* noviembre de 2019;58(11):1231-8.
15. Lyons A, Stoll J, Moy R. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Split-Face

Study of the Efficacy of Topical Epidermal Growth Factor for the Treatment of Melasma. *J Drugs Dermatol JDD*. 1 de septiembre de 2018;17(9):970-3.

16. Mporofana N, Abrahamse H. The Management of Melasma on Skin Types V and VI Using Light Emitting Diode Treatment. *Photomed Laser Surg*. octubre de 2018;36(10):522-9.

17. Gómez LJG. Validación de la escala de calidad de vida MELASQOL, en un grupo de pacientes Colombianas con melasma.

18. Atuesta JJ, Ballén Suárez JF, Bendek E. *Dermatología clínica: Conceptos básicos*. Bogotá D. C., Colombia: Panamericana; 2015. 331 p.

19. Pollo CF, Miot LDB, Meneguín S, Miot HA. Factors associated with quality of life in facial melasma: a cross-sectional study. *Int J Cosmet Sci*. junio de 2018;40(3):313-6.

20. Jones CE, Nouri K. Laser treatment for pigmented lesions: a review. *J Cosmet Dermatol*. 2006;7.

21. Chan JC, Shek SY, Kono T, Yeung CK, Chan HH. A retrospective analysis on the management of pigmented lesions using a picosecond 755-nm alexandrite laser in Asians. *Lasers Surg Med*. enero de 2016;48(1):23-9.

22. Levin MK, Ng E, Bae Y-SC, Brauer JA, Geronemus RG. Treatment of pigmentary disorders in patients with skin of color with a novel 755 nm picosecond, Q-switched ruby, and Q-switched Nd:YAG nanosecond lasers: A retrospective photographic review: Treatment of pigmentary disorders in skin of color patients. *Lasers Surg Med*. febrero de 2016;48(2):181-7.

23. Guss L, Goldman MP, Wu DC. Picosecond 532 nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet Laser for the Treatment of Solar Lentigines in Darker Skin Types: Safety

and Efficacy. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* marzo de 2017;43(3):456-9.

24. Vanaman Wilson MJ, Jones IT, Bolton J, Larsen L, Wu DC, Goldman MP. Prospective studies of the efficacy and safety of the picosecond 755, 1,064, and 532 nm lasers for the treatment of infraorbital dark circles: PICOSECOND 755, 1,064, and 532 nm Lasers for infraorbital dark circles. *Lasers Surg Med.* enero de 2018;50(1):45-50.

25. Chalermchai T, Rummaneethorn P. Effects of a fractional picosecond 1,064 nm laser for the treatment of dermal and mixed type melasma. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol.* junio de 2018;20(3):134-9.

26. Wat H, Yee-nam Shek S, Yeung CK, Chan HH. Efficacy and safety of picosecond 755-nm alexandrite laser with diffractive lens array for non-ablative rejuvenation in Chinese skin: Factionated picosecond laser with DLA for Chinese skin. *Lasers Surg Med.* enero de 2019;51(1):8-13.

27. Alabdulrazzaq H, Brauer JA, Bae Y-S, Geronemus RG. Clearance of yellow tattoo ink with a novel 532-nm picosecond laser: Clearance of yellow tattoo ink with a novel 532-nm picosecond laser. *Lasers Surg Med.* abril de 2015;47(4):285-8.

28. Polder KD, Landau JM, Vergilis-Kalner IJ, Goldberg LH, Friedman PM, Bruce S. Laser Eradication of Pigmented Lesions: A Review: *Dermatol Surg.* mayo de 2011;37(5):572-95.

29. Zysset B, Fujimoto JG, Puliafito CA, Birngruber R, Deutsch TF. Picosecond optical breakdown: tissue effects and reduction of collateral damage. *Lasers Surg Med.* 1989;9(3):193-204.

30. Jo DJ, Kang I, Baek JH, Gwak MJ, Lee SJ, Shin MK. Using reflectance confocal

microscopy to observe in vivo melanolysis after treatment with the picosecond alexandrite laser and Q-switched Nd:YAG laser in melasma. *Lasers Surg Med.* julio de 2019;51(5):423-9.

31. Choi Y-J, Nam J-H, Kim JY, Min JH, Park KY, Ko EJ, et al. Efficacy and safety of a novel picosecond laser using combination of 1 064 and 595 nm on patients with melasma: A prospective, randomized, multicenter, split-face, 2% hydroquinone cream-controlled clinical trial. *Lasers Surg Med.* 2017;49(10):899–907.

32. Lee M-C, Lin Y-F, Hu S, Huang Y-L, Chang S-L, Cheng C-Y, et al. A split-face study: comparison of picosecond alexandrite laser and Q-switched Nd:YAG laser in the treatment of melasma in Asians. *Lasers Med Sci.* noviembre de 2018;33(8):1733-8.

33. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol.* marzo de 2017;3(1):11-20.

34. Lyons AB, Moy a Ronald L, Herrmann BJL. A Randomized, Controlled, Split-Face Study of the Efficacy of a Picosecond Laser in the Treatment of Melasma. 2019;18(11):4.

35. Balkrishnan R, Mcmichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol.* septiembre de 2003;149(3):572-7.

36. Leeyaphan C, Wanitphakdeedecha R, Manuskiatti W, Kulthanan K. Measuring melasma patients' quality of life using willingness to pay and time trade-off methods in thai population. *BMC Dermatol.* diciembre de 2011;11(1):16.

37. Rajaratnam R. Interventions for melasma [Internet]. Cochrane Library. 2010 [citado 4 de diciembre de 2019]. Disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003583.pub2/full>

38. Rivas S, Pandya AG. Treatment of Melasma with Topical Agents, Peels and Lasers: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. octubre de 2013;14(5):359-76.

39. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. diciembre de 2016;5(1):210.

40. Wang Y -J., Lin E -T., Chen Y -T., Chiu P -C., Lin B -S., Chiang H -M., et al. Prospective randomized controlled trial comparing treatment efficacy and tolerance of picosecond alexandrite laser with a diffractive lens array and triple combination cream in female asian patients with melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. marzo de 2020;34(3):624-32.

41. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, et al. Efficacy and Safety of a New Triple-Combination Agent for the Treatment of Facial Melasma. *Cutis*. julio de 2003;72(1):67-72.

42. Chan R, Park KC, Lee MH, Lee E-S, Chang SE, Leow YH, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 001, hydroquinone 4, tretinoin 005) compared with hydroquinone 4 cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J Dermatol*. junio de 2008;697-703.

43. Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J, Azulay-Abulafia L, Bezerra Trindade Neto P, Hexsel D, et al. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity: Triple combination cream in moderate to severe melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. mayo de 2012;26(5):611-8.

44. Wattanakrai P, Mornchan R, Eimpunth S. Low-Fluence Q-Switched Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet (1,064 nm) Laser for the Treatment of Facial Melasma in Asians. *Am Soc Dermatol Surg.* enero de 2010;36(1):76-87.

45. Hofbauer Parra CA, Careta MF, Valente NYS, de Sanches Osório NEG, Torezan LAR. Clinical and Histopathologic Assessment of Facial Melasma After Low-Fluence Q-Switched Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet Laser: *Dermatol Surg.* abril de 2016;42(4):507-12.

46. Xi Z, Gold MH, Zhong L, Ying L. Efficacy and Safety of Q-Switched 1,064-nm Neodymium-Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser Treatment of Melasma: *Dermatol Surg.* junio de 2011;37(7):962-70.

47. Sadeghpour M, Dover JS, Rohrer TE. Advances in the Treatment of Melasma. An Evidence-Based Approach. *Adv Cosmet Surg.* 2018;1(1):163-74.

48. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: Cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol.* julio de 2006;55(1):59-66.

49. Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida ART, et al. Validation of a melasma quality of life questionnaire for Brazilian Portuguese language: the MelasQoL-BP study and improvement of QoL of melasma patients after triple combination therapy. *Br J Dermatol.* diciembre de 2006;156(s1):13-20.

50. Harumi O, Goh CL, Med M. The Effect of Melasma on the Quality of Life in a Sample of Women Living in Singapore. *J Clin Aesthetic Dermatol.* enero de 2016;9(1):21-4.

51. Ikino JK, Nunes DH, Silva VPM da, Fröde TS, Sens MM. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. *An Bras Dermatol.* abril de 2015;90(2):196-200.

52. Fabi SG, Friedmann DP, Niwa Massaki AB, Goldman MP. A randomized, split-face clinical trial of low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser versus low-fluence Q-switched alexandrite laser (755 nm) for the treatment of facial melasma: Low fluence QS-Nd:YAG versus QSAL for melasma. *Lasers Surg Med.* septiembre de 2014;46(7):531-7.

53. Wang C-C, Sue Y-M, Yang C-H, Chen C-K. A comparison of Q-switched alexandrite laser and intense pulsed light for the treatment of freckles and lentigines in Asian persons: A randomized, physician-blinded, split-face comparative trial. *J Am Acad Dermatol.* mayo de 2006;54(5):804-10.

54. Vachiramon V, Sahawatwong S, Sirithanabadeekul P. Treatment of Melasma in Men With Low-Fluence Q-Switched Neodymium-Doped Yttrium–Aluminum–Garnet Laser Versus Combined Laser and Glycolic Acid Peeling. *Dermatol Surg.* abril de 2015;41(4):457-65.

55. Choi CP, Yim SM, Seo SH, Ahn HH, Kye YC, Choi JE. Retrospective analysis of melasma treatment using a dual mode of low-fluence Q-switched and long-pulse Nd:YAG laser vs. low-fluence Q-switched Nd:YAG laser monotherapy. *J Cosmet Laser Ther.* 2 de enero de 2015;17(1):2-8.

56. Choi JE, Lee DW, Seo SH, Ahn HH, Kye YC. Low-fluence Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of melasma in Asian patients. *J Cosmet Dermatol.* diciembre de 2018;17(6):1053-8.

57. Suh KS, Sung JY, Roh HJ, Jeon YS, Kim YC, Kim ST. Efficacy of the 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser in melasma. *J Dermatol Treat.* agosto de 2011;22(4):233-8.
58. Kung K, Shek SY-N, Yeung CK, Chan HH-L. Evaluation of the safety and efficacy of the dual wavelength picosecond laser for the treatment of benign pigmented lesions in Asians. *Lasers Surg Med.* enero de 2019;51(1):14-22.
59. Pinto F, Große-Büning S, Karsai S, Weiß C, Bäuml W, Hammes S, et al. Neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG) 1064-nm picosecond laser vs. Nd:YAG 1064-nm nanosecond laser in tattoo removal: a randomized controlled single-blind clinical trial. *Br J Dermatol.* febrero de 2017;176(2):457-64.

## 17 Anexos

### 17.1 Anexo 1. Tablas de estrategia de búsqueda electrónica

#### Cochrane

	LPS	Melasma	Filtros de experimentos clínicos
<b>Lenguaje controlado</b>	Lasers	Pigmentation disorders	No aplica
	Laser Therapy	Hyperpigmentation	
	Phototherapy	Melansosis	
<b>Texto libre</b>	Picosecond		
	Picosecond		
	Laser		
<b>Estrategia de Búsqueda</b>	"Laser therapy" in Title Abstract Keyword OR "phototherapy" in Title Abstract Keyword AND "pigmentation disorder" in Title Abstract Keyword OR "hyperpigmentation" in Title Abstract Keyword.		

#### PubMed

Lenguaje de búsqueda	LPS	Melasma	Filtros de experimentos clínicos
MESH	Lasers	Pigmentation disorders	("Clinical Trial"[Publication Type] OR groups [Title/Abstract] OR placebo*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR "drug therapy"[Subheading]) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT ((animals[MeSH Terms]) AND (humans[MeSH Terms])))
	Laser Therapy	Hyperpigmentation	
	Phototherapy	Melansosis	
Texto libre	"Picosecond"	"Melasma"	
	"Picosecond Laser"	"Chloasma"	
Estrategia de Búsqueda	((((("Lasers"[Mesh]) OR "Laser Therapy"[Mesh]) OR "Picosecond"[All Fields]) OR "Phototherapy"[Mesh]) AND "Pigmentation Disorders"[Mesh]) OR "Hyperpigmentation"[Mesh]) OR "Melansosis"[Mesh] AND ("Clinical Trial"[Publication Type] OR groups[Title/Abstract] OR placebo*[Title/Abstract] OR trial*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR "drug therapy"[Subheading]) NOT ((animals[MeSH Terms]) NOT ((animals[MeSH Terms]) AND (humans[MeSH Terms])))).		

## Ovid Medline

Lenguaje controlado	LPS	Melasma	Filtros de experimentos clínicos
Lenguaje controlado	“Lasers”	“Melanosis”	randomized.ti,ab.
	“Lasers Therapy”	“Hyperpigmentation”	
Texto libre	Picosecond Laser	Melasma	
Estrategia de Búsqueda	expLasers/ or Laser Therapy/ or Picosecond Laser.mp. AND expMelanosis/ or Hyperpigmentation/ or melasma.mp. AND randomi?ed.ti,ab.		

## Lilacs

	LPS	Melasma	Filtros de experimentos clínicos
Descriptores	Lasers	Pigmentation disorders	
	Laser Therapy	Hyperpigmentation	
	Phototherapy	Melanosis	
Texto libre	Picosecond Láser	Melasma	
Estrategia de Búsqueda	(tw:(Lasers)) OR (tw:(Laser therapy)) OR (tw:(Phototherapy)) AND (tw:(Pigmentation disorders)) OR (tw:(Hyperpigmentation)) OR (tw:(Melanosis)) OR (tw:(Melasma)).		

## Epistemonikos

	LPS	Melasma	Filtros de experimentos clínicos
Lenguaje controlado	“Lasers”	“Pigmentation disorders”	No aplica
Texto libre	Picosecond Laser	Melasma	
Estrategia de Búsqueda	(title:(title:(Melasma) OR abstract:(Melasma))) OR abstract:(title:(Melasma) OR abstract:(Melasma))) OR (title:(Pigmentation disorders) OR abstract:(Pigmentation disorders)) AND (title:(Lasers) OR abstract:(Lasers)) OR (title:(Picosecond) OR abstract:(Picosecond)).		

## Google Scholar

	<b>LPS</b>	<b>Melasma</b>	<b>Filtros de experimentos clínicos</b>
<b>Texto libre</b>	Picosecond Laser	Melasma	No aplica
	picosecond	Cloasma	
		Hyperpigmentation	
<b>Estrategia de Búsqueda</b>	"melasma" OR "cloasma" OR "melanosis" OR "Hyperpigmentation" +"picosecond Laser" OR "picosecond".		

## 17.2 Anexo 2. Tabla extracción de datos

### Tabla extracción de datos. Artículo 1

<b>TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS</b>	
<p><b>Artículo 1: Nombre: Effects of a fractional picosecond 1,064 nm Láser for the treatment of dermal and mixed type melasma</b></p> <p><b>Autor/año: ThepChalermchai et al, School of Antiaging and Regenerative Medicine, Mae Fah Luang University, Bangkok, Thailand / 2.018</b></p>	
<b>Métodos del estudio</b>	<p><b>Objetivo del estudio:</b> Compara la eficacia y seguridad del LPS fraccionado de 1,064 nm junto con una aplicación diaria de hidroquinona al 4% vs hidroquinona al 4% utilizada sola para el tratamiento de melasma de tipo profundo o mixto.</p>
	<p><b>Diseño del estudio:</b> Experimento clínico aleatorizado, prospectivo.</p>
	<p><b>Número de brazos o grupos (incluidos grupo control):</b>                      Grupo A: LPS 1,064 nm más hidroquinona 4%.                      Grupo B: Hidroquinona 4%.</p>
	<p><b>Tiempo de seguimiento:</b> 12 semanas</p>
	<p><b>Fuente de financiación:</b> Hospital Universitario Mae Fah Luang.</p>
	<p><b>Consentimiento informado (yes/no):</b> Si.</p>
	<p><b>Consideraciones éticas:</b> Aprobado por Comité Independiente de Ética (IEC), la Junta de Revisión Institucional de la Universidad Mae Fah Luang (IRB). 30/05/2.016</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Localización geográfica:</b> Bangkok, Tailandia</p>
	<p><b>Entorno (Donde se realizó el estudio):</b> Hospital Universitario Mae Fah Luang.</p>
	<p><b>Métodos de Reclutamiento de participantes:</b> Sin información.</p>
	<p><b>Criterios inclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mujeres con lesiones de melasma en ambos lados de la cara.</li> <li>2. Melasma de tipo dérmico o mixto confirmado por lámpara de Wood.</li> </ol>

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

<p>3. Edad entre 18 - 65 años.</p> <p>4. Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen consentimiento.</p>	
<p><b>Criterios exclusión:</b></p> <p>1. Embarazo o lactancia.</p> <p>2. Actividad o trabajo que no permita evitar la luz ultravioleta.</p> <p>3. Alérgico a la protección solar UV, anestésicos tópicos, cortico esteroides tópicos o hidroquinona.</p> <p>4. Tratamiento con láser o exfoliación química en 3 meses.</p> <p>5. Tratamiento con medicamentos para la iluminación de la piel / suplementos alimenticios dentro de las 4 semanas.</p> <p>5. Uso actual de retinoide tópico, hidroquinona o cortico esteroide en 4 semanas.</p> <p>6. Uso de crema blanqueadora como alfa arbutina, ácido azelaico, ácido ascórbico, ácido kójico o cualquier cosmético dentro de 2 semanas.</p> <p>7. Las enfermedades médicas no controladas incluyen cánceres no cutáneos, coagulopatía</p> <p>8. Dispositivo intracardiaco: marcapasos</p> <p>9. Condiciones foto sensitivas como diabetes, enfermedad tiroidea, enfermedad hepática, renal y dermatosis fotosensible.</p> <p>10. Tratamiento actual con anticoagulantes como la warfarina.</p> <p>11. Infección activa de la piel o dermatitis aguda</p> <p>12. Incapaz de seguir y cumplir con el protocolo de estudio</p>	
<p><b>Edad:</b> 18 - 65 años</p>	
<p><b>Aleatorizados:</b> 30</p>	
<p><b>Hombre/Mujer:</b> Mujeres 100%</p>	
<p><b>Evaluados:</b> 30 pacientes.</p>	
<p><b>Tipo Melasma:</b> Dérmico y mixto</p>	
<p><b>Fototipo Fitzpatrick:</b> III - IV.</p>	
<p><b>mMASI inicial:</b></p> <p>A: Media de 9,46 + DE 3,4.</p> <p>Grupo B: Media de 9,48 + DE 3,4.</p> <p>***P= 0.975</p>	<p align="right">Grupo</p>

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

	<p><b>Índice de melanina Mexameter inicial MX18 ®:</b>                  A. 321                  B. 317                  *** Cálculo según gráfica ***</p>	
	<p><b>Análisis facial VISIA® inicial (Puntos - pigmentación):</b> No evaluada.</p>	
	<p><b>RLI inicial:</b> No Evaluada</p>	
	<p><b>VAS inicial:</b> No evaluada</p>	
	<p><b>MELASQOL inicial:</b> No evaluada.</p>	
	<p><b>Satisfacción participantes inicial:</b> No evaluada al inicio del estudio</p>	
	<p><b>GAIS (Escala global mejoría estética) inicial:</b> No evaluada.</p>	
	<p><b>DLQI inicial (Calidad de vida):</b>                  Grupo A: 7.5 puntos. p=0.96                  Grupo B: 7.6 puntos. p=0.96                  ***Cálculo según gráfica ***</p>	
<b>Intervención</b>	<p><b>Intervención A:</b> Láser fraccionado LPS 1,064 nm + Hidroquinona 4% diaria.</p>	
	<p><b>Intervención B:</b> Hidroquinona 4% diaria.</p>	
	<p><b>Cointervención A - B:</b> Protector solar SPF 60 diariamente (No aclaran tiempo).</p>	
	<p><b>Materiales A:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Láser fraccionado LPS 1,064 nm Picoway ®.</li> <li>Hidroquinona 4%</li> <li>Índice Mexameter ®</li> <li>Registro fotográfico</li> <li>Cuestionario DLQI</li> <li>Escala mMASI</li> <li>Crema EMLA® (lidocaína al 2.5% y prilocaína al 2.5%)</li> <li>Escala VAS</li> <li>Protector solar SPF 60</li> </ol>	<p><b>Materiales B:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Hidroquinona al 4%</li> <li>Índice Mexameter ®</li> <li>Registro fotográfico</li> <li>Cuestionario DLQI</li> <li>Escala mMASI</li> <li>Escala VAS</li> <li>Protector solar SPF 60</li> </ol>

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

<p align="center"><b>Procedimiento intervención A:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Visita de inscripción (Examen médico)</li> <li>2. Registro fotográfico estándar con vista frontal, lados izquierdo y derecho de la cara.</li> <li>3. Determinación de la mMASI</li> <li>4. Determinación de DLQI</li> <li>5. Aplicación EMLA® (lidocaína 2.5% + prilocaina 2.5%) oclusivo durante 45 min previo a uso de láser</li> <li>6. Aplicación de láser fraccionado no ablativo LPS (Picoway ®) al inicio, semana 4 y 8 configurado: 1,064 nm; Modo fraccional; 100 puntos por 6 X 6 mm de diámetro; Fluencia = 1.3 - 1.5 mJ por microhaz; Duración de pulso = 450 ps; cobertura del 4% por pase por 2 - 3 pases hasta que se produzca eritema leve con un total 400 - 1000 disparos, con una tasa = 4 Hz.</li> <li>7. Determinar efectos adversos.</li> <li>8. Educación sobre autocuidado de la piel</li> <li>9. Aplicación Hidroquinona 4% diariamente</li> <li>10. Aplicación de Protector solar diariamente</li> <li>11. Evaluación semana 4, 8 y 12 post inscripción</li> </ol>		<p align="center"><b>Procedimiento intervención B:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Visita de inscripción (Examen médico).</li> <li>2. Registro fotográfico estándar con vista frontal, lados izquierdo y derecho de la cara.</li> <li>3. Determinación de la mMASI</li> <li>4. Determinación DLQI</li> <li>5. Aplicar hidroquinona 4% diariamente en el lado control</li> <li>6. Aplicación de Protector solar diariamente</li> <li>7. Evaluación semana 4, 8 y 12 post inscripción.</li> </ol>
<p><b>Quien hizo la intervención:</b> 2 Dermatólogos independientes.</p>		
<p><b>Modificaciones de la intervención:</b> No hay modificaciones</p>		
<p><b>Post intervención:</b> Uso de Protector solar diariamente.</p>		
<p><b>Resultados</b></p>		
<p><b>Resultado primario</b></p>	<p><b>Mejoría mMASI:</b>                      Grupo A: 3.52 (1.4) n= No información.                      Grupo B: 4.18 (2.0) n= No información.                      p= 0.035</p>	
	<p><b>Mejoría VISIA (Pigmentación):</b> No evaluado.</p>	
	<p><b>Mejoría del RLI:</b> No evaluado</p>	

<b>TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS</b>	
	<p style="text-align: center;"><b>Mejoría del índice de melanina Mexameter:</b></p> <p>Grupo A: 272 Grupo B: 270 *** Cálculo según gráfica ***</p>
<b>Resultados secundarios</b>	<b>Escala VAS: No evaluado</b>
	<p><b>Mejoría EVAD:</b></p> <p>Grupo A: Media 2,0 - RIQ [1-3] n= No información. Grupo B: No información.</p>
	<b>Mejoría MELASQOL: No evaluada.</b>
	<p><b>Mejoría Satisfacción participantes: semana 4 (p=0.011)</b></p> <p>Grupo A: 1.23 ± 0.89 puntos n= sin información Grupo B: 0.70 ± 0.65 puntos n= sin información **Semana 8 y 12 no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos con un p=0.28 y 0.39 respectivamente.</p>
	<b>Mejoría GAIS: No evaluada.</b>
	<p><b>Mejoría DLQI:</b></p> <p>Grupo A: 2 puntos Grupo B: 2 puntos P=0.60 *** Cálculo según gráfica ***</p>
<b>Eventos adversos</b>	<b>#Sesiones requeridas para mejoría de la severidad del melasma: No información</b>
	<b>Dolor: Dolor urente: 1 paciente</b>
	<b>Hipopigmentación: No</b>
	<b>Hiperpigmentación: No</b>
	<b>Quemadura: No</b>
	<b>Descamación: 2 pacientes</b>

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

**Dermatitis leve:** No

**Prurito:** No

**Xerodermia:** Sin información.

**Eritema:** 2 pacientes

**Tabla extracción de datos. Artículo 2**

<b>TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS</b>	
<p><b>Artículo 2 Nombre: Efficacy and Safety of a Novel Picosecond Láser Using Combination of 1 064 and 595nm on Patients With Melasma: A Prospective, Randomized, Multicenter, Split-face, 2% Hydroquinone Cream-Controlled Clinical Trial.</b></p> <p><b>Autor/año: Young-Jun Choi, MD, Jae-Hui Nam, MD, Jung YupKim, MD, Joon Hong Min, MD, Kui Young Park, MD, PhD, Eun Jung Ko, MD, Beom Joon Kim, MD, PhD, and Won-Serk Kim, MD, PhD. 2.017</b></p>	
<b>Métodos del estudio</b>	<p><b>Objetivo del estudio:</b> Evaluar la eficacia y seguridad del LPS con dos longitudes de onda (1.064 y 595 nm) más hidroquinona al 2% comparado con solo hidroquinona al 2%.</p>
	<p><b>Diseño del estudio:</b> Experimento Clínico Aleatorizado</p>
	<p><b>Número de brazos o grupos (incluidos grupo control):</b>                      Grupo A: LPS con doble longitud de onda más hidroquinona 2%                      Grupo B: Hidroquinona 2%</p>
	<p><b>Tiempo de seguimiento:</b> 18 semanas</p>
	<p><b>Fuente de financiación:</b> LUTRONIC Corporation</p>
	<p><b>Consentimiento informado (yes/no):</b> Si.</p>
	<p><b>Consideraciones Éticas:</b> Sin información</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Localización geográfica:</b> Corea del Sur</p>
	<p><b>Entorno (Donde se realizó el estudio):</b> Hospital Kangbuk Samsung y Hospital Universitario Chung-Ang</p>
	<p><b>Métodos de Reclutamiento de participantes:</b> Sin información.</p>
	<p><b>Criterios inclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mujeres entre edades de 19 y 74 años</li> <li>2. Tiene fototipo Fitzpatrick III-V</li> <li>3. Paciente diagnosticado con lesiones de melasma moderada a severa (<math>GSS \geq 2</math>).</li> <li>4. Paciente de acuerdo con la Prohibición del uso de cortico esteroides o retinoides locales / sistémicos y otros medicamentos para aclarar locales / sistémicos y dispuesto a cumplir con tales instrucciones.</li> </ol>

### TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS

5. Paciente de acuerdo con usar los mismos productos para el cuidado de la piel del rostro durante el período de prueba clínica (incluido el período de seguimiento) y dispuesto a cumplir con dichas instrucciones.
6. Paciente de acuerdo con el uso diario de un bloqueador solar con más de 50 SPF en la cara durante el período del experimento clínico (incluido el período de seguimiento) y dispuesto a cumplir con dichas instrucciones.
7. Paciente de acuerdo con fotografiar su rostro.
8. (En el caso de mujeres fértiles) Dio negativo en la prueba de embarazo y acordó usar anticonceptivos durante el período del experimento clínico.
9. Paciente acordó no someterse a ningún otro procedimiento en su cara durante su participación en el experimento clínico.
10. Voluntariamente paciente aceptó firmar el formulario de consentimiento por escrito y dispuesto a seguir las instrucciones del protocolo de estudio.

#### **Criterios exclusión:**

1. Historial de cualquier tratamiento cosmético que incluya láser, IPL y exfoliaciones químicas dentro de 1 año antes del comienzo del estudio.
1. Participación en otro experimento clínico de dispositivos médicos o medicamentos en los últimos 3 meses o planea participar en otro experimento durante este estudio
2. Recibió un tratamiento cosmético como láser, terapia de luz o cirugía en su área facial en los últimos 6 meses o tiene un historial de tratamientos de relleno con colágeno, ácido hialurónico o cualquier otro material.
3. diagnosticado con melasma incurable
4. Tiene antecedentes de reacción alérgica a la anestesia local
5. Tiene antecedentes de tumores malignos en la cara
6. Tiene lesiones en la piel como cortes, heridas o lesiones en la cara
7. Embarazada o en periodo de lactancia
8. Tener una infección, dermatitis o salpullido en la cara
9. Actualmente diagnosticado con diabetes no controlada o un trastorno cardíaco como hipertensión arterial resistente.
10. Actualmente diagnosticado de coagulopatía o se encuentre tomando anticoagulantes.
11. Tener antecedentes de queloides, cicatrices hipertróficas o cicatrización anormal.
12. Tener antecedentes de inmunodeficiencia o ingesta de inmunosupresores.
13. Tener antecedentes de leucoplasia, eccema o psoriasis.
14. Tener antecedentes de enfermedades del tejido conectivo como LES o esclerodermia.
15. Tener antecedentes de trastorno convulsivo causado por la luz.
16. Tener antecedentes de enfermedades irritadas por el calor en la cara (p. Ej. Herpes simple o herpes

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

zoster).

17. Tener antecedentes de radioterapia o quimioterapia contra el cáncer en la cara.

18. Tener antecedentes de terapia hormonal en los últimos 3 meses (p. Ej. Estrógenos, progesterona o anticonceptivos orales).

19. Tener antecedentes de uso de medicamentos para aclarar (hidroquinona, ácido tranexámico), isotretinoides (o retinoides), medicamentos sensibles a la luz o esteroides en los últimos 6 meses.

20. Tener bronceado facial excesivo.

21. Sujeto evaluado como inadecuado para el experimento clínico por los investigadores.

**Edad:** 19 - 74 años.

**Aleatorizados:** 40 pacientes

**Hombre/Mujer:** Mujeres 100%

**Evaluados:** 39 pacientes.

**Tipo Melasma:** Sin información. (Solo mencionan melasma moderado a severo).

**Fototipo Fitzpatrick:** III - IV.

**mMASI inicial:**

Grupo A: 18 Puntos.

Grupo B: 17 Puntos.

**Índice de melanina Mexameter inicial MX18 ®:** No evaluada.

**Análisis facial VISIA® inicial (Puntos - pigmentación):** No evaluada.

**RLI inicial:** Grupo A: 5.65 +/-2.72

Grupo B: 5.26+/-2.48

**VAS inicial:** No evaluada

**MELASQOL inicial:** No evaluada.

**Satisfacción participantes inicial:** No evaluada

**GAIS (Escala global mejoría estética) inicial:** No evaluada.

<b>TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS</b>			
	<b>DLQI inicial (Calidad de vida):</b> No evaluada.		
<b>Intervención</b>	<b>Intervención A:</b> LPS con doble longitud de onda más hidroquinona 2%.		
	<b>Intervención B:</b> Hidroquinona al 2%		
	<b>Cointervención A - B:</b> Sin información.		
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <b>Materiales A:</b>            1. Láser Picosegundo de granate de itrio de aluminio dopado con neodimio Dispositivo: PICO +4            2. Crema de hidroquinona al 2%.            3. Índice de gravedad del área de Melasma modificado.            4. Cuestionarios a escala de 5 puntos sobre la satisfacción del sujeto.            5. Colorímetro CR-400 Chroma meter, Minolta         </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <b>Materiales B:</b>            1. Crema de hidroquinona al 2%.            2. Índice de gravedad del área de Melasma modificado.            3. Cuestionarios a escala de 5 puntos sobre la satisfacción del sujeto.            4. Colorímetro CR-400 Chroma meter, Minolta.         </td> </tr> </table>	<b>Materiales A:</b> 1. Láser Picosegundo de granate de itrio de aluminio dopado con neodimio Dispositivo: PICO +4 2. Crema de hidroquinona al 2%. 3. Índice de gravedad del área de Melasma modificado. 4. Cuestionarios a escala de 5 puntos sobre la satisfacción del sujeto. 5. Colorímetro CR-400 Chroma meter, Minolta	<b>Materiales B:</b> 1. Crema de hidroquinona al 2%. 2. Índice de gravedad del área de Melasma modificado. 3. Cuestionarios a escala de 5 puntos sobre la satisfacción del sujeto. 4. Colorímetro CR-400 Chroma meter, Minolta.
	<b>Materiales A:</b> 1. Láser Picosegundo de granate de itrio de aluminio dopado con neodimio Dispositivo: PICO +4 2. Crema de hidroquinona al 2%. 3. Índice de gravedad del área de Melasma modificado. 4. Cuestionarios a escala de 5 puntos sobre la satisfacción del sujeto. 5. Colorímetro CR-400 Chroma meter, Minolta	<b>Materiales B:</b> 1. Crema de hidroquinona al 2%. 2. Índice de gravedad del área de Melasma modificado. 3. Cuestionarios a escala de 5 puntos sobre la satisfacción del sujeto. 4. Colorímetro CR-400 Chroma meter, Minolta.	
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <b>Procedimiento intervención A:</b>            1. Visita pretratamiento de inicio (Realizaron 11 visitas).            2. Toma imágenes mediante un sistema especializado (Janus1, PSI Co. Ltd or DermavisionR) en toda la cara.            3. Aplicación diaria de hidroquinona al 2% (Neoquin, NanoPharm Co; Ltd) en ambos lados de la cara desde la visita inicial (2-6 semana) hasta la sesión final del láser.            4. Aplicación láser PICO +4R Lutronic Co a una longitud de onda de 1,064 nm, tamaño de punto de 7–10 mm, fluencia de 0.2–1.5 J / cm2, frecuencia de 5 o 10Hz, 2–4 pasadas seguidas de 595 nm, 0.1–0.55 J / cm2, 5 mm, 2 o 5 Hz, 1–2 pasa con una duración del pulso de 750 LPS hasta la presencia de eritema leve. Se realizaron 5 sesiones (1 semanalmente) en las semanas 2 - 6.            5. Toma imágenes mediante un sistema especializado (Janus1, PSI Co, Ltd.; or DermavisionR) en toda la cara.         </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <b>Procedimiento intervención B:</b>            1. Visita pretratamiento/de inicio (Realizaron 11 visitas).            2. Toma imágenes mediante un sistema de imágenes especializado (Janus1, PSI Co., Ltd., Seoul, Korea; or DermavisionR) en toda la cara.            3. Aplicación diaria de hidroquinona al 2% (Neoquin, NanoPharm Co; Ltd., Seul Corea) en ambos lados de la cara desde la visita inicial (2-6 semana) hasta la sesión final del láser.            4. Toma imágenes mediante un sistema de imágenes especializado (Janus1, PSI Co., Ltd., Seoul, Korea; or DermavisionR) en toda la cara.         </td> </tr> </table>	<b>Procedimiento intervención A:</b> 1. Visita pretratamiento de inicio (Realizaron 11 visitas). 2. Toma imágenes mediante un sistema especializado (Janus1, PSI Co. Ltd or DermavisionR) en toda la cara. 3. Aplicación diaria de hidroquinona al 2% (Neoquin, NanoPharm Co; Ltd) en ambos lados de la cara desde la visita inicial (2-6 semana) hasta la sesión final del láser. 4. Aplicación láser PICO +4R Lutronic Co a una longitud de onda de 1,064 nm, tamaño de punto de 7–10 mm, fluencia de 0.2–1.5 J / cm2, frecuencia de 5 o 10Hz, 2–4 pasadas seguidas de 595 nm, 0.1–0.55 J / cm2, 5 mm, 2 o 5 Hz, 1–2 pasa con una duración del pulso de 750 LPS hasta la presencia de eritema leve. Se realizaron 5 sesiones (1 semanalmente) en las semanas 2 - 6. 5. Toma imágenes mediante un sistema especializado (Janus1, PSI Co, Ltd.; or DermavisionR) en toda la cara.	<b>Procedimiento intervención B:</b> 1. Visita pretratamiento/de inicio (Realizaron 11 visitas). 2. Toma imágenes mediante un sistema de imágenes especializado (Janus1, PSI Co., Ltd., Seoul, Korea; or DermavisionR) en toda la cara. 3. Aplicación diaria de hidroquinona al 2% (Neoquin, NanoPharm Co; Ltd., Seul Corea) en ambos lados de la cara desde la visita inicial (2-6 semana) hasta la sesión final del láser. 4. Toma imágenes mediante un sistema de imágenes especializado (Janus1, PSI Co., Ltd., Seoul, Korea; or DermavisionR) en toda la cara.	
<b>Procedimiento intervención A:</b> 1. Visita pretratamiento de inicio (Realizaron 11 visitas). 2. Toma imágenes mediante un sistema especializado (Janus1, PSI Co. Ltd or DermavisionR) en toda la cara. 3. Aplicación diaria de hidroquinona al 2% (Neoquin, NanoPharm Co; Ltd) en ambos lados de la cara desde la visita inicial (2-6 semana) hasta la sesión final del láser. 4. Aplicación láser PICO +4R Lutronic Co a una longitud de onda de 1,064 nm, tamaño de punto de 7–10 mm, fluencia de 0.2–1.5 J / cm2, frecuencia de 5 o 10Hz, 2–4 pasadas seguidas de 595 nm, 0.1–0.55 J / cm2, 5 mm, 2 o 5 Hz, 1–2 pasa con una duración del pulso de 750 LPS hasta la presencia de eritema leve. Se realizaron 5 sesiones (1 semanalmente) en las semanas 2 - 6. 5. Toma imágenes mediante un sistema especializado (Janus1, PSI Co, Ltd.; or DermavisionR) en toda la cara.	<b>Procedimiento intervención B:</b> 1. Visita pretratamiento/de inicio (Realizaron 11 visitas). 2. Toma imágenes mediante un sistema de imágenes especializado (Janus1, PSI Co., Ltd., Seoul, Korea; or DermavisionR) en toda la cara. 3. Aplicación diaria de hidroquinona al 2% (Neoquin, NanoPharm Co; Ltd., Seul Corea) en ambos lados de la cara desde la visita inicial (2-6 semana) hasta la sesión final del láser. 4. Toma imágenes mediante un sistema de imágenes especializado (Janus1, PSI Co., Ltd., Seoul, Korea; or DermavisionR) en toda la cara.		
<b>Quien hizo la intervención:</b> 3 evaluadores.			

<b>TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS</b>	
	<b>Modificaciones de la intervención:</b> Sin información
	<b>Post intervención:</b> Sin información.
<b>Resultados</b>	
<b>Resultado primario</b>	<b>Mejoría mMASI:</b> Semana 7: Grupo A: 14 puntos n= Sin información Grupo B: 15 puntos n= Sin información
	<b>Mejoría VISIA (Pigmentación):</b> No evaluada.
	<b>Mejoría del RLI:</b> Grupo A: 2.92 +/-1.52 n= 30/39. Grupo B: 5.00+/-2.16 n= 1/39 P< 0.0001
	<b>Mejoría del índice de melanina Mexameter:</b> No evaluada.
<b>Resultados secundarios</b>	<b>Escala VAS:</b> No evaluada
	<b>Mejoría EVAD:</b> No evaluada
	<b>Mejoría MELASQOL:</b> No evaluada.
	<b>Mejoría Satisfacción participantes:</b> Semana 7: Grupo A: 58,97% n=23 Grupo B: 15,38% n=6
	<b>Mejoría GAIS:</b> No evaluada.
	<b>Mejoría DLQI:</b> No evaluada.
<b>Eventos adversos</b>	<b>#Sesiones requeridas para mejoría de la severidad del melasma:</b> Sin información. (Hicieron 5 sesiones de láser)
	<b>Dolor:</b> Efecto reportado, no refiere n.
	<b>Hipopigmentación:</b> No

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

**Hiperpigmentación:** No

**Quemadura:** No

**Descamación:** Sin información.

**Dermatitis leve:** 2 Pacientes.

**Prurito:** Sin información.

**Xerodermia:** Sin información.

**Eritema:** Si: No fue considerado como un efecto adverso significativo (Fue el punto final para establecer la fluencia ideal), Sin información de número de pacientes.

**Tabla extracción de datos. Artículo 3**

<b>TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS</b>	
<p><b>Artículo 3 Nombre: A split-face study: comparison of picosecond alexandrite Láser and Q-switched Nd:YAG Láser in the treatment of melasma in Asians</b></p> <p><b>Autor/año: Mei-Ching Lee, Ying-Fang Lin, Sindy Hu, Yau-Li Huang, Shyue-Luen Chang, Chun-Yu Cheng, Chun-Shin Chang. 2.018</b></p>	
<b>Métodos del estudio</b>	<p><b>Objetivo del estudio:</b> Evaluar la eficacia y seguridad del LPS Alexandrita con el láser QS-Nd: YAG en el tratamiento del melasma en los tipos de piel asiáticos.</p>
	<p><b>Diseño del estudio:</b> Experimento Clínico Comparativo no aleatorizado</p>
	<p><b>Número de brazos o grupos (incluidos grupo control):</b> Grupo A: LPS 755 nm Grupo B: Láser QS-Nd: YAG 1064 nm</p>
	<p><b>Tiempo de seguimiento:</b> 7 meses: 4 meses de duración de la intervención y última consulta de seguimiento 3 meses posterior a el 4 tratamiento</p>
	<p><b>Fuente de financiación:</b> No declaran</p>
	<p><b>Consentimiento informado (yes/no):</b> Si.</p>
	<p><b>Consideraciones éticas:</b> Declaración de Helsinki. La aprobación de la Junta de Revisión Institucional (IRB) fue otorgada por el comité de ética de investigación médica del Hospital Chang Gung Memorial.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Localización geográfica:</b> Taiwán, China</p>
	<p><b>Entorno (Donde se realizó el estudio):</b> Hospital Chang Gung Memorial</p>
	<p><b>Métodos de Reclutamiento de participantes:</b> Sin información.</p>
	<p><b>Criterios inclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mujeres y Hombres de 32–52 años</li> <li>2. Tiene fototipo Fitzpatrick III- IV</li> <li>3. Mujeres y hombres con melasma dérmico o mixto</li> </ol>

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

	<p><b>Criterios exclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Historial de cualquier tratamiento cosmético que incluya láser, IPL y exfoliaciones químicas dentro de 1 año antes del comienzo del estudio.</li> <li>2. Exposición reciente severa al sol cualquier otro material.</li> <li>3. Uso de retinoides orales u otros medicamentos fotosensibles.</li> </ol>
	<b>Edad:</b> 32–52 años
	<b>Aleatorizados:</b> No
	<b>Hombre/Mujer:</b> Mujeres 91% - hombres: 9%
	<b>Evaluados:</b> 12 pacientes.
	<b>Tipo Melasma:</b> Dérmico o mixto
	<b>Fototipo Fitzpatrick:</b> III - IV.
	<b>mMASI inicial:</b> No evaluada
	<b>Índice de melanina Mexameter inicial MX18 ®:</b> No evaluada.
	<b>Análisis facial VISIA® inicial (Puntos - pigmentación):</b> No evaluada.
	<b>RLI inicial:</b> No Evaluada
	<b>VAS inicial:</b> ( lado derecho e izquierdo de la cara respectivamente): autoevaluación: T2: 4.58 ± 0.51 y 4.41 ± 0.67 (P= 0.220) Aplicada por el medico: T2: 3.42 ± 0.47 y 3.87 ± 0.77 (P= 0.067)
	<b>MELASQOL inicial:</b> No evaluada.
	<b>Satisfacción participantes inicial:</b> No evaluada
	<b>GAIS (Escala global mejoría estética) inicial:</b> No evaluada.
	<b>DLQI inicial (Calidad de vida):</b> No evaluada.
<b>Intervención</b>	<b>Intervención A:</b> LPS Alexandrita
	<b>Intervención B:</b> Láser QS-Nd: YAG

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

**Cointervención A - B:** 1. Administración de Ácido tranexámico tabletas 300mg 3 veces 1 día durante 1 semana después de cada tratamiento. 2. Aplicación de Protector solar SPF 50 durante el día 3. Aplicación de crema despigmentante con Ácido tranexámico tópico al 3% en la noche en ambos lados de la cara. 4. Todos los pacientes no usaron ningún esteroide tópico o hidroquinona.

<p><b>Materiales A:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LPS Alexandrita (PicoSure, Cynosure, MA)</li> <li>2. Registro fotográfico</li> <li>3. Anestesia tópica (Lidocaína)</li> <li>4. Afeitadoras</li> <li>5. Compresas de hielo</li> <li>6. Escala VAS</li> <li>7. Ácido tranexámico tabletas 300mg</li> <li>8. Protector solar SPF 50</li> <li>9. Crema despigmentante (Ácido tranexámico tópico al 3%.)</li> </ol>	<p><b>Materiales B:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Láser QS-Nd:YAG Láser (MedLite C6, Cynosure, MA)</li> <li>2. Registro fotográfico</li> <li>3. Anestesia tópica (Lidocaína)</li> <li>4. Afeitadoras</li> <li>5. Compresas de hielo</li> <li>6. Escala VAS</li> <li>7. Ácido tranexámico tabletas 300mg</li> <li>8. Protector solar SPF 50</li> <li>9. Crema despigmentante (Ácido tranexámico tópico al 3%.)</li> </ol>
--	--

<p><b>Procedimiento intervención A:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Registro Fotográfico</li> <li>2. Afeitado de vello facial</li> <li>3. Aplicación de anestesia tópica de lidocaína al 5% 40 minutos antes del tratamiento</li> <li>4. Lado derecho de cara aplicación de LPS Alexandrita (PicoSure, Cynosure, MA) configurado 755 nm, fluencia: 0.88–1.18 J/cm<sup>2</sup> con tamaño de punto 4.4– 5.1 mm, duración de pulso 650 ps. Un promedio de 1000 pulsos con 3 pasos.</li> <li>5. Enfriamiento con compresas de hielo durante 15 minutos inmediatamente después de los tratamientos con láser.</li> <li>6. Administración de Ácido tranexámico oral 250 mg 3 veces 1 día durante 1 semana después de cada tratamiento</li> <li>7. Aplicación de Protector solar SPF 50 durante el día</li> </ol>	<p><b>Procedimiento intervención B:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Registro Fotográfico</li> <li>2. Afeitado de vello facial</li> <li>3. Aplicación de anestesia tópica de lidocaína al 5% 40 minutos antes del tratamiento</li> <li>4. Lado izquierdo de la cara Aplicación de Láser QS-Nd: YAG Láser (MedLite C6, Cynosure, MA) se utilizaron 3 conjuntos de parámetros: - tamaño de punto 8 mm con fluencia de 2.0 J/cm<sup>2</sup> para 1 sola pasada - Pasada con tamaño de punto de 6 mm con una fluencia 3.5 J/cm<sup>2</sup> - Última Pasada con tamaño de punto de 4 mm con una fluencia 3.2 J/cm<sup>2</sup></li> <li>5. Enfriamiento con compresas de hielo durante 15 minutos inmediatamente después de los tratamientos con láser.</li> <li>6. Administración de Ácido tranexámico oral 250 mg 3 veces 1 día durante 1 semana después de cada tratamiento</li> </ol>
---	--

<b>TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS</b>	
<p>8. Aplicación de Ácido tranexámico tópico al 3% por la noche en ambos lados de la cara.</p> <p>9. No se utilizaron esteroides tópicos ni hidroquinona.</p>	<p>7. Aplicación de Protector solar SPF 50 durante el día</p> <p>8. Aplicación de Ácido tranexámico tópico al 3% por la noche en ambos lados de la cara.</p> <p>9. No se utilizaron esteroides tópicos ni hidroquinona.</p>
<b>Quien hizo la intervención:</b> Dermatólogo (1) y Cirujano Plástico (1)	
<b>Modificaciones de la intervención:</b> Sin modificaciones	
<b>Post intervención:</b> Sin información.	
<b>Resultados</b>	
<b>Resultado primario</b>	<b>Mejoría mMASI:</b> No evaluada
	<b>Mejoría VISIA (Pigmentación):</b> No evaluada.
	<b>Mejoría del RLI:</b> No evaluada
	<b>Mejoría del índice de melanina Mexameter:</b> No evaluada.
<b>Resultados secundarios</b>	<p><b>Escala VAS comparación fotográfica: (promedios) Autoevaluación escala VAS ( lado derecho e izquierdo respectivamente):</b> T2: <math>4.58 \pm 0.51</math> y <math>4.41 \pm 0.67</math> ( P= 0.220); T3: <math>3,58 \pm 0,51</math> y <math>3,91 \pm 0,90</math> ( P= 0,166); T4: <math>3.17 \pm 0.58</math> y <math>3.50 \pm 0.80</math> ( P= 0.053); T5: <math>2,75 \pm 0,62</math> y <math>3,25 \pm 0,86</math> ( P= 0,025); T6: <math>2,41 \pm 0,66</math> y <math>3,08 \pm 0,90</math> ( P= 0,026; T7: <math>2,17 \pm 0,58</math> y <math>2,67 \pm 0,78</math> ( P= 0,002); T8: <math>1.92 \pm 0.29</math> y <math>2.50 \pm 0.68</math> ( P= 0.007); T9: <math>1.75 \pm 0.62</math> y <math>2.25 \pm 0.62</math> ( P= 0.002); T10: <math>1.41 \pm 0.51</math> y <math>2.08 \pm 0.79</math> ( P= 0.005) <b>Escala VAS aplicada por el medico ( lado derecho e izquierdo respectivamente):</b> T2: <math>3.42 \pm 0.47</math> y <math>3.87 \pm 0.77</math> ( P= 0.067); T3: <math>3.13 \pm 0.38</math> y <math>3.33 \pm 0.69</math> ( P= 0.241); T4: <math>2,75 \pm 0,66</math> y <math>3,29 \pm 0,66</math> ( P= 0,020); T5: <math>2.50 \pm 0.52</math> y <math>3.21 \pm 0.92</math> ( P= 0.014); T6: <math>2,21 \pm 0,58</math> y <math>2,88 \pm 0,83</math> ( P= 0,005); T7: <math>2.04 \pm 0.40</math> y <math>2.58 \pm 0.70</math> ( P= 0.005); T8: <math>1.75 \pm 0.40</math> y <math>2.29 \pm 0.66</math> ( P= 0.002); T9: <math>1,46 \pm 0,50</math> y <math>2,13 \pm 0,74</math> ( P= 0,003); T10: <math>1.38 \pm 0.48</math> y <math>2.04 \pm 0.75</math> ( P= 0.005)</p>
	<b>Mejoría EVAD:</b> No evaluada
	<b>Mejoría MELASQOL:</b> No evaluada.

<b>TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS</b>	
	<b>Mejoría Satisfacción participantes:</b> No evaluada
	<b>Mejoría GAIS:</b> No evaluada.
	<b>Mejoría DLQI:</b> No evaluada.
<b>Eventos adversos</b>	<b>#Sesiones requeridas para mejoría de la severidad del melasma:</b> 4 sesiones de láser.
	<b>Dolor:</b> No
	<b>Hipopigmentación:</b> No
	<b>Hiperpigmentación:</b> No
	<b>Quemadura:</b> No
	<b>Descamación:</b> Sin información.
	<b>Dermatitis leve:</b> No
	<b>Prurito:</b> Sin información.
	<b>Xerodermia:</b> Sin información.
	<b>Eritema:</b> Si: Aplicaron un sistema de enfriamiento de aire para controlar las molestias mientras se trataban los pacientes.

**Tabla extracción de datos. Artículo 4**

<b>TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS</b>	
<p><b>Artículo 4 Nombre: A Randomized, Controlled, Split-Face Study of the Efficacy of a Picosecond Láser in the Treatment of Melasma</b></p> <p><b>Autor/año: Alexis B. Lyons MD, Ronald L. Moy MD, Jennifer L. Herrmann MD. 2.019</b></p>	
<b>Mé todos del estudio</b>	<b>Objetivo del estudio:</b> Examinar la seguridad y eficacia del novedoso LPS para el tratamiento del melasma.
	<b>Diseño del estudio:</b> Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado
	<p><b>Número de brazos o grupos (incluidos grupo control):</b></p> <p>1. Experimental: LPS PiQo4 (Lumenis) y Crema aclarante que contenía 0,05% de tretinoína / 3% de ácido kójico / 6% de hidroquinona / 1% de hidrocortisona.</p> <p>2. Comparador: Crema aclarante que contenía 0,05% de tretinoína / 3% de ácido kójico / 6% de hidroquinona / 1% de hidrocortisona.</p>
	<b>Tiempo de seguimiento:</b> No es claro el reporte.
	<b>Fuente de financiación:</b> No declaran
	<b>Consentimiento informado (si/no):</b> Si
	<b>Consideraciones éticas:</b> Firma de consentimiento informado - No datos de Declaración de Helsinki ni otras
<b>Pa rticipa ntes</b>	<b>Localización geográfica:</b> Estados Unidos
	<b>Entorno (Donde se realizó el estudio):</b> Dermatology office in Beverly Hills, CA.
	<b>Métodos de Reclutamiento de participantes:</b> Sin información
	<p><b>Criterios inclusión:</b></p> <p>1. Pacientes de 18 a 65 años</p> <p>2. Paciente con diagnóstico de melasma</p> <p>3. Sujetos que dieran consentimiento informado para el estudio</p>
	<p><b>Criterios exclusión:</b></p> <p>1. Sujetos menores de 18 años o mayores de 65 años</p> <p>2. Pacientes que habían usado cremas blanqueadoras, exfoliaciones químicas o tratamientos con láser en el</p>

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

	<p>último mes antes de la inscripción</p> <p>3. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia 4. Mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales.</p>
	<b>Edad:</b> 18 a 65 años
	<b>Aleatorizados:</b> Si
	<b>Hombre/Mujer:</b> Mujeres: 100%
	<b>Evaluados:</b> 10
	<b>Tipo Melasma:</b> Sin información
	<b>Fototipo Fitzpatrick:</b> II - IV
	<b>mMASI inicial:</b> No aplica
	<b>Índice de melanina Mexameter inicial MX18 ®inicial:</b> No aplica
	<b>Análisis facial VISIA® inicial (Puntos - pigmentación):</b> No aplica
	<b>RLI inicial:</b> No aplica
	<b>VAS inicial:</b> No aplica
	<b>MELASQOL inicial:</b> promedio inicial de 31.8
	<b>Satisfacción de participantes inicial:</b> Sin valor inicial
	<b>GAIS (Escala global mejoría estética) inicial:</b> Sin valor inicial
	<b>DLQI inicial (Calidad de vida):</b> No aplica
<b>Intervención</b>	<b>Intervención A:</b> LPS PiQo4 (Lumenis) y Crema aclarante que contenía 0,05% de tretinoína / 3% de ácido kójico / 6% de hidroquinona / 1% de hidrocortisona.
	<b>Intervención B:</b> Crema aclarante que contenía 0,05% de tretinoína / 3% de ácido kójico / 6% de hidroquinona / 1% de hidrocortisona.
	<b>Cointervención A - B:</b> No hay

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

<p><b>Materiales A:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LPS PiQo4 (Lumenis)</li> <li>2. Crema aclarante que contenía 0,05% de tretinoína / 3% de ácido kójico / 6% de hidroquinona / 1% de hidrocortisona</li> <li>3. Registro Fotográfico</li> <li>4. Escala GAIS</li> <li>5. Cuestionario MELASQOL</li> <li>6. Protector solar SPF 30</li> </ol>	<p><b>Materiales B:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Crema aclarante que contenía 0,05% de tretinoína / 3% de ácido kójico / 6% de hidroquinona / 1% de hidrocortisona</li> <li>2. Registro Fotográfico</li> <li>3. Escala GAIS</li> <li>4. Cuestionario MELASQOL</li> <li>5. Protector solar SPF 30</li> </ol>
<p><b>Procedimiento intervención A:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lavado y limpieza de cara con suave limpiador</li> <li>2. Registro fotográfico</li> <li>3. Aplicación de Crema aclarante en todo el rostro</li> <li>4. Aleatorización de hemicara para aplicación de LPS PiQo4 (Lumenis) con una longitud de onda de 1064 nm, duración de pulso de 8 nm, fluencia de 1 J / cm<sup>2</sup> y tamaño de mancha de 9 mm para 3-5 pases acompañado de crema aclarante previamente aplicada.</li> <li>5. Aplicación de Fotoprotector SPF 30</li> <li>6. Realización de cuestionario MELASQOL en la primera y última visita.</li> <li>7. aplicación de escala GAIS por 2 médicos dermatólogos</li> </ol>	<p><b>Procedimiento intervención B:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lavado y limpieza de cara con suave limpiador</li> <li>2. Registro fotográfico</li> <li>3. Aplicación de Crema aclarante en todo el rostro</li> <li>4. Aplicación de Fotoprotector SPF 30</li> <li>5. Realización de cuestionario MELASQOL en la primera y última visita</li> <li>6. aplicación de escala GAIS por 2 médicos dermatólogos</li> </ol>
<p><b>Quien hizo la intervención:</b> Dermatólogos (2)</p>	
<p><b>Modificaciones de la intervención:</b> Ajustes al tratamiento: Longitud de onda de 1064 nm, duración de pulso de 800 ps, fluencia de 1.0 J / cm<sup>2</sup> (aproximadamente 400 mJ) y tamaño de punto de 7 mm. Además, para los pacientes con los tipos de piel Fitzpatrick 1-3, se realizó un pase de: longitud de onda de 532 nm, duración del pulso de 800 ps, fluencia de 0.2 J / cm<sup>2</sup> y tamaño de punto de 9 mm en cada visita.</p>	
<p><b>Post intervención:</b> No aplica</p>	
<p><b>Resultados</b></p>	
<p><b>Mejoría mMASI:</b> No Evaluada</p>	

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

<b>Resultado primario</b>	<b>Mejoría VISIA (Pigmentación):</b> No Evaluada																					
	<b>Mejoría del RLI:</b> No Evaluada																					
	<b>Mejoría del índice de melanina Mexameter:</b> No Evaluada																					
<b>Resultados secundarios</b>	<b>Mejoría VAS:</b> No Evaluada																					
	<b>Mejoría EVAD:</b> No evaluada																					
	<b>Mejoría MELASQOL:</b> Mejoró en 5.7 puntos de un promedio inicial de 31.8 a un promedio final de 26.1.																					
	<b>Encuesta de resultados de Satisfacción de participantes:</b> peor: n=0; sin cambio: n=1; ligeramente mejor: n=4; bastante mejor n=2; mucho mejor: n=3.																					
	<b>Mejoría GAIS (Escala global mejoría estética):</b> inicial:0: No hay cambio - 1: Mejoría - 2: Bastante Mejoría - 3: Mucha mejoría																					
	<table border="0"> <tr> <td></td> <td align="right" colspan="2"><b>Lado del tratamiento % (n)</b></td> </tr> <tr> <td><b>Lado control % (n)</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>10% (1)</td> <td>0% (0)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>30% (3)</td> <td>0% (0)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>40% (4)</td> <td>20% (2)</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>20% (2)</td> <td>80% (8)</td> </tr> <tr> <td>-1</td> <td>0% (0)</td> <td>0% (0)</td> </tr> </table> <p>Grupo A: Mejora general en el 80% (n = 8) Grupo B: Mejoría del 20% (n = 2)</p>		<b>Lado del tratamiento % (n)</b>		<b>Lado control % (n)</b>			3	10% (1)	0% (0)	2	30% (3)	0% (0)	1	40% (4)	20% (2)	0	20% (2)	80% (8)	-1	0% (0)	0% (0)
		<b>Lado del tratamiento % (n)</b>																				
	<b>Lado control % (n)</b>																					
3	10% (1)	0% (0)																				
2	30% (3)	0% (0)																				
1	40% (4)	20% (2)																				
0	20% (2)	80% (8)																				
-1	0% (0)	0% (0)																				
<b>Mejoría DLQI:</b> No Evaluada																						
<b>#Sesiones requeridas para mejoría de la severidad del melasma:</b> 9 sesiones																						
<b>Eventos adversos</b>	<b>Dolor:</b> No																					
	<b>Hipopigmentación:</b> No																					
	<b>Hiperpigmentación:</b> No																					
	<b>Quemadura:</b> No																					
	<b>Descamación:</b> No																					

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

**Dermatitis:** No

**Prurito:** No

**Xerodermia:** No

**Eritema:** Transitorio que resolvió en un par de horas

**Petequias:** 2 pacientes y resolvieron en los siguientes 2 a 3 días

**Tabla extracción de datos. Artículo 5**

<b>TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS</b>	
<p><b>Artículo 5 Nombre: Prospective randomized controlled trial comparing treatment efficacy and tolerance of picosecond alexandrite Láser with a diffractive lens array and triple combination cream in female asian patients with melasma.</b></p> <p><b>Autor/año: Y.-J. Wang, E.-T. Lin, Y.-T. Chen, P.-C. Chiu, B.-S. Lin, H.-M. Chiang, Y.-H. Huang, K.-Y. Wang, H.-Y. Lin, T.-M. Chang, C.-C. Chang. 2.019</b></p>	
<b>Métodos del estudio</b>	<p><b>Objetivo del estudio:</b> Comparar la eficacia y la tolerancia del láser alexandrita de LPS con los de DLA y TCC en pacientes asiáticas con melasma.</p>
	<p><b>Diseño del estudio:</b> Experimento clínico ciego aleatorizado</p>
	<p><b>Número de brazos o grupos (incluidos grupo control):</b>                      A1. LPS Alexandrita de 755 nm con un DLA (matriz de lentes FOCUS): 3 sesiones de Láser.                      A2. LPS Alexandrita de 755 nm con un DLA (matriz de lentes FOCUS): 5 sesiones de Láser.                      B. Triple combinación de crema (acetónida de fluoquinolona al 0.01% + hidroquinona al 4% + tretinoína al 0.05%).</p>
	<p><b>Tiempo de seguimiento:</b> 20 semanas.</p>
	<p><b>Fuente de financiación:</b> Este estudio fue apoyado en parte por el Centro de Experimentos Clínicos del Ministerio de Salud y Bienestar de Taiwán (MOHW106-TDU-B-212-113004) y una beca de investigación del Hospital de la Universidad Médica de China (DMR-106-036).</p>
	<p><b>Consentimiento informado (yes/no):</b> Si.</p>
	<p><b>Consideraciones éticas:</b> Aprobado por la revisión institucional del comité ético del Hospital Universitario Médico de China.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Localización geográfica:</b> Taiwán</p>
	<p><b>Entorno (Donde se realizó el estudio):</b> Centro de estética del Hospital Universitario Médico de China.</p>
	<p><b>Métodos de Reclutamiento de participantes:</b> Sin información.</p>
	<p><b>Criterios inclusión:</b>                      1. Sexo femenino.</p>

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

<p>2. Edad 27 - 55 años.</p> <p>3. Diagnóstico de Melasma</p> <p>4. Fototipo Fitzpatrick IV.</p>
<p><b>Criterios exclusión:</b></p> <p>1. Pacientes que recibieron tratamiento cosmético, incluyendo láser, luz pulsada intensa, exfoliación química y ácido tranexámico oral o agentes blanqueadores en el año anterior a la inscripción.</p> <p>2. Antecedentes de fotosensibilidad o enfermedad autoinmune.</p> <p>3. Ingesta de anticonceptivos orales 6 meses anteriores al estudio y durante el período de estudio.</p> <p>4. Terapia de reemplazo hormonal en los 6 meses anteriores al estudio y durante el período de estudio.</p>
<p><b>Edad:</b> 27 - 55 años.</p>
<p><b>Aleatorizados:</b> 29 pacientes.</p>
<p><b>Hombre/Mujer:</b> 100% Mujeres.</p>
<p><b>Evaluados:</b> 26 pacientes.</p>
<p><b>Tipo Melasma:</b> Sin información.</p>
<p><b>Fototipo Fitzpatrick:</b> IV.</p>
<p><b>MASI inicial:</b></p> <p>A1. <math>7.8 \pm 5.1</math> n = 9</p> <p>A2. <math>10.6 \pm 4.4</math> n= 11</p> <p>B. <math>11.8 \pm 5.0</math> n=6</p>
<p><b>Índice de melanina Mexameter inicial MX18®:</b> No evaluado.</p>
<p><b>Análisis facial VISIA® inicial (Spots):</b></p> <p>A1. 77.1 percentil.</p> <p>A2. 55.7 percentil.</p>
<p><b>RLI inicial:</b> No evaluado.</p>

<b>TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS</b>				
	<b>VAS inicial:</b> No evaluado.			
	<b>MELASQOL inicial:</b> No evaluado.			
	<b>Satisfacción de participantes inicial:</b> No evaluado.			
	<b>GAIS (Escala global mejoría estética) inicial:</b> No evaluado.			
	<b>DLQI inicial (Calidad de vida):</b> No evaluado.			
<b>Intervención</b>	<p><b>Intervención A1:</b> LPS Alexandrita de 755 nm con un DLA (matriz de lentes FOCUS): 3 sesiones de Láser</p> <p><b>Intervención A2:</b> LPS Alexandrita de 755 nm con un DLA (matriz de lentes FOCUS): 5 sesiones de Láser</p>			
	<p><b>Intervención B:</b> Triple combinación de crema (acetónida de fluoquinolona al 0.01% + hidroquinona al 4% + tretinoína al 0.05%)</p>			
	<p><b>Cointervención A - B:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aplicación del lavado para bebés (Cetaphil, DermoPediatricsTM) dos veces al día.</li> <li>2. Loción humectante (Cetaphil, DermoPediatricsTM) dos veces al día.</li> <li>3. Aplicar protector solar de amplio espectro con un factor de protección solar de 50+, PA ++++ (Cetaphil, DaylongTM) cada 2 horas durante el día.</li> </ol>			
	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;"><b>Materiales A1 y A2:</b></th> <th style="text-align: center;"><b>Materiales B:</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LPS de Alexandrita de 755 nm (PicoSure, Cynosure, MA).</li> <li>2. Triple combinación de crema (acetónido de fluocinolona al 0.01% + hidroquinona al 4% + tretinoína al 0.05% (Tri-Luma; Galderma, Lausanne, Suiza).</li> <li>3. Lavado para bebés (Cetaphil, DermoPediatricsTM).</li> <li>4. Loción humectante (Cetaphil, DermoPediatricsTM).</li> <li>5. Protector solar de amplio espectro con un factor de protección solar de 50+, PA ++++ (Cetaphil, DaylongTM). cada 2 h durante el día.</li> <li>6. Registro fotográfico.</li> </ol> </td> <td> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Triple combinación de crema (Acetónido de fluocinolona al 0.01% + hidroquinona al 4% + tretinoína al 0.05% (Tri-Luma; Galderma, Lausanne, Suiza).</li> <li>2. Lavado para bebés (Cetaphil, DermoPediatricsTM).</li> <li>3. Loción humectante (Cetaphil, DermoPediatricsTM).</li> <li>4. Protector solar de amplio espectro con un factor de protección solar de 50+, PA ++++ (Cetaphil, DaylongTM). cada 2 h durante el día.</li> </ol> </td> </tr> </tbody> </table>	<b>Materiales A1 y A2:</b>	<b>Materiales B:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. LPS de Alexandrita de 755 nm (PicoSure, Cynosure, MA).</li> <li>2. Triple combinación de crema (acetónido de fluocinolona al 0.01% + hidroquinona al 4% + tretinoína al 0.05% (Tri-Luma; Galderma, Lausanne, Suiza).</li> <li>3. Lavado para bebés (Cetaphil, DermoPediatricsTM).</li> <li>4. Loción humectante (Cetaphil, DermoPediatricsTM).</li> <li>5. Protector solar de amplio espectro con un factor de protección solar de 50+, PA ++++ (Cetaphil, DaylongTM). cada 2 h durante el día.</li> <li>6. Registro fotográfico.</li> </ol>
<b>Materiales A1 y A2:</b>	<b>Materiales B:</b>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. LPS de Alexandrita de 755 nm (PicoSure, Cynosure, MA).</li> <li>2. Triple combinación de crema (acetónido de fluocinolona al 0.01% + hidroquinona al 4% + tretinoína al 0.05% (Tri-Luma; Galderma, Lausanne, Suiza).</li> <li>3. Lavado para bebés (Cetaphil, DermoPediatricsTM).</li> <li>4. Loción humectante (Cetaphil, DermoPediatricsTM).</li> <li>5. Protector solar de amplio espectro con un factor de protección solar de 50+, PA ++++ (Cetaphil, DaylongTM). cada 2 h durante el día.</li> <li>6. Registro fotográfico.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Triple combinación de crema (Acetónido de fluocinolona al 0.01% + hidroquinona al 4% + tretinoína al 0.05% (Tri-Luma; Galderma, Lausanne, Suiza).</li> <li>2. Lavado para bebés (Cetaphil, DermoPediatricsTM).</li> <li>3. Loción humectante (Cetaphil, DermoPediatricsTM).</li> <li>4. Protector solar de amplio espectro con un factor de protección solar de 50+, PA ++++ (Cetaphil, DaylongTM). cada 2 h durante el día.</li> </ol>			

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

<p>7. Herramienta MASI. 8. Herramienta VISIA.</p>	<p>5. Registro fotográfico. 6. Herramienta MASI. 7. Herramienta VISIA.</p>
<p><b>Procedimiento intervención A1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluar MASI inicial por los 2 médicos segados.</li> <li>- Evaluación VISIA inicial.</li> <li>- Fotografías estandarizadas en frente y de lado de ambas mejillas con luz fluorescente estandarizada, mismo fondo, cámara con ángulo fijo, flash y distancia.</li> <li>- LPS Alexandrita de 755 nm con un DLA (matriz de lentes FOCUS) Uso de LPS Alexandrita 755-nm a Una fluencia de 0.4 J / cm<sup>2</sup> con un tamaño de punto de 8 mm y una duración de pulso de 750 ps. Debido al DLA, la fluencia de las zonas de alta energía (micro haces, 10% del tejido) fue de aproximadamente 2.8 J / cm<sup>2</sup>, y el 90% del tejido (el fondo de baja fluencia) recibió solo 0.13 J / cm<sup>2</sup>. Este tipo de suministro de energía es más adecuado para los tipos de piel más oscura y las lesiones de melasma. El tamaño de punto de 8 mm tiene aproximadamente 230 microhaceuna fluencia de 0.4 J / cm<sup>2</sup> con un tamaño de punto de 8 mm y una duración de pulso de 750 ps. Debido al DLA, la fluencia de las zonas de alta energía (micro haces, 10% del tejido) fue de aproximadamente 2.8 J / cm<sup>2</sup>, y el 90% del tejido (el fondo de baja fluencia) recibió solo 0.13 J / cm<sup>2</sup>. Este tipo de suministro de energía es más adecuado para los tipos de piel más oscura y las lesiones de melasma. El tamaño de punto de 8 mm tiene aproximadamente 230 micro hace. Se realizaron dos ciclos de tratamiento en toda la cara con un número total de recuentos de aproximadamente 2500, Se realizaron dos ciclos de tratamiento en toda la cara con un número total de recuentos de aproximadamente 2500: 3 sesiones de Láser.</li> <li>- Cuidados post intervención: Lavado para bebés y</li> </ul>	<p><b>Procedimiento intervención B:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación VISIA inicial.</li> <li>- Fotografías estandarizadas en frente y de lado de ambas mejillas con luz fluorescente estandarizada, mismo fondo, cámara con ángulo fijo, flash y distancia.</li> <li>- Aplicación de triple combinación de crema en las áreas de melasma facial afectadas todas las noches durante 8 semanas. En caso de irritación se permitió aplicar 2 veces por semana el producto después de la semana 8 durante las siguientes 6 semanas y posteriormente 1 vez por semana en las últimas 6 semanas hasta la semana 20.</li> <li>- Cuidados post intervención: Lavado para bebés y loción humectante dos veces al día y protector solar de amplio espectro con un SPF de 50+, PA ++++ cada 2 h durante el día.</li> <li>- Evaluación MASI y VISIA y seguimiento en la semana 12 y 20.</li> <li>- Revisión de las fotografías clínicas antes y después de la terapia con láser cada médico de forma independiente.</li> </ul>

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

loción humectante dos veces al día y protector solar de amplio espectro con un SPF de 50+, PA ++++ cada 2 h durante el día.

- Evaluación MASI y VISIA y seguimiento en la semana 12 y 20.
- Revisión de las fotografías clínicas antes y después de la terapia con láser cada médico de forma independiente.

**Procedimiento A2:**

- Evaluar MASI inicial por los 2 médicos segados.
- Evaluación VISIA inicial.
- Fotografías estandarizadas en frente y de lado de ambas mejillas con luz fluorescente estandarizada, mismo fondo, cámara con ángulo fijo, flash y distancia.
- LPS alexandrita de 755 nm con un DLA (matriz de lentes FOCUS) : 5 sesiones de Láser.
- Cuidados post intervención: lavado para bebés y loción humectante dos veces al día y protector solar de amplio espectro con un factor de protección solar de 50+, PA ++++ cada 2 h durante el día.
- Evaluación MASI y VISIA y seguimiento en la semana 12 y 20.
- Revisión de las fotografías clínicas antes y después de la terapia con láser cada médico de forma independiente.

**Quien hizo la intervención:** 1 Dermatólogo y 1 Cirujano plástico.

**Modificaciones de la intervención:** Sin modificaciones.

**Post intervención:**

1. Aplicación del Lavado para bebés (Cetaphil, DermoPediatricsTM) dos veces al día.
2. Loción humectante (Cetaphil, DermoPediatricsTM) dos veces al día.
3. Aplicar protector solar de amplio espectro con un factor de protección solar de 50+, PA ++++ (Cetaphil, DaylongTM) cada 2 horas durante el día.

**Resultados**

<b>TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS</b>		
<b>Resultado primario</b>	<b>Mejoría MASI Línea de base a semana 12:</b> Grupo A1: -2.50 Grupo A2: -2.46 Grupo B: -4.07	<b>Mejoría MASI Línea de base a semana 20:</b> Grupo A1: - 4.13 Grupo A2: - 4.02 Grupo B: - 5.95
	<b>Análisis facial VISIA® semana 12 (Spots):</b> A1. 82.4 percentil. A2. 71.4 percentil.	<b>Análisis facial VISIA® semana 20 (Spots):</b> A1. 81.4 percentil. A2. 75.7 percentil.
	<b>Mejoría del RLI:</b> No evaluado	
	<b>Mejoría del índice de melanina Mexameter:</b> No evaluado.	
<b>Resultados secundarios</b>	<b>Mejoría VAS:</b> No evaluado	
	<b>Mejoría EVAD:</b> No evaluada	
	<b>Mejoría MELASQOL:</b> No evaluado	
	<b>Mejoría Satisfacción participantes:</b> No evaluado.	
	<b>Mejoría GAIS:</b> No evaluado	
	<b>Mejoría DLQI:</b> No evaluada	
	<b>#Sesiones requeridas para mejoría de la severidad del melasma:</b> Sin información	
<b>Eventos adversos</b>	<b>Dolor:</b> Sin información.	
	<b>Hipopigmentación:</b> Sin información.	
	<b>Hiperpigmentación:</b> A2 (2/11) - 18,2%.	
	<b>Quemadura:</b> Sin información.	

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

<p><b>Descamación:</b> A1 (1/9) - 11,1%. A2 (1/11) - 9,1%</p>
<p><b>Dermatitis:</b> Sin información.</p>
<p><b>Prurito:</b> B (2/6) - 33,3%</p>
<p><b>Xerodermia:</b> B (2/6) - 33,3%</p>
<p><b>Eritema:</b> A1 (2/9) - 22,2%. A2 (3/11) - 27,3%. B (2/6) - 33,3%</p>

**Tabla extracción de datos. Artículo 6**

<b>TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS</b>	
<p><b>Artículo 6 Nombre: Using Reflectance Confocal Microscopy to Observe In Vivo Melanolysis After Treatment with the Picosecond Alexandrite Láser and Q-Switched Nd: YAG Láser in Melasma</b></p> <p><b>Autor/año: Da Jung Jo, In-Hye Kang, Ji Hwoon Baek, Min Jae Gwak, Sang Jun Lee, and Min Kyung Shin/2.019.</b></p>	
<b>Métodos del estudio</b>	<p><b>Objetivo del estudio:</b> Comparar la efectividad en la melanosísis de un único tratamiento LPS Alexandrita con el láser Nd: YAG Q-Switched usando imágenes de microscopía confocal de las lesiones de melasma.</p>
	<p><b>Diseño del estudio:</b> Experimento clínico aleatorizado.</p>
	<p><b>Número de brazos o grupos (incluidos grupo control):</b> A. LPS Alexandrita. B. Láser QS Nd: YAG</p>
	<p><b>Tiempo de Seguimiento:</b> 24 horas.</p>
	<p><b>Fuente de financiación:</b> Sin información.</p>
	<p><b>Consentimiento informado (yes/no):</b> No</p>
	<p><b>Consideraciones éticas:</b> Aprobado por el comité de ética institucional.</p>
<b>Participantes</b>	<p><b>Localización geográfica:</b> Corea</p>
	<p><b>Entorno (Donde se realizó el estudio):</b> Departamento de dermatología, escuela de medicina, Universidad de Kyung Hee</p>
	<p><b>Métodos de Reclutamiento de participantes:</b> Sin información.</p>
	<p><b>Criterios inclusión:</b> Sin información.</p>
	<p><b>Criterios exclusión:</b> 1. Padece afección de la piel facial que pudiera interferir con la interpretación de la respuesta del melasma al tratamiento láser. 2. Realizar tratamiento facial con láser, Botox, rellenos o cremas blanqueadoras o ungüentos, incluyendo hidroquinona o tretinoína dentro de los 3 meses posteriores al estudio.</p>

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

	<b>Edad:</b> 42 - 56 años.
	<b>Aleatorizados:</b> 8 pacientes.
	<b>Hombre/Mujer:</b> 100% Mujeres.
	<b>Evaluados:</b> 8 pacientes.
	<b>Tipo Melasma:</b> Epidérmico y mixto.
	<b>Fototipo Fitzpatrick:</b> III.
	<b>mMASI inicial:</b> No evaluado.
	<b>Índice de melanina Mexameter inicial MX18 ®:</b> A. 176.21 ± 14.40 mediana ± SD B. 174.46 ± 16.91 mediana ± SD
	<b>Análisis facial VISIA® inicial (Puntos - pigmentación):</b> No evaluado.
	<b>RLI inicial:</b> No evaluado.
	<b>VAS inicial:</b> No evaluado.
	<b>MELASQOL inicial:</b> No evaluado.
	<b>Satisfacción de participantes inicial:</b> No evaluado.
	<b>GAIS (Escala global mejoría estética) inicial:</b> No evaluado.
	<b>DLQI inicial (Calidad de vida):</b> No evaluado.
<b>Intervención</b>	<b>Intervención A:</b> 1. LPS Alexandrita longitud de onda 755 nm.
	<b>Intervención B:</b> 1. Láser QS Nd: YAG de baja fluencia longitud de onda 1064 nm.
	<b>Cointervención A - B:</b> No aplica.

**TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS**

<p><b>Materiales A:</b></p> <p>1. LPS Alexandrita (Picosure1, Cynosure, Westford).</p> <p>2. Microscopia confocal de reflectancia Vivascope 1500 (Lucid Technologies, Rochester, New York, NY).</p> <p>3. Melanina índice Mexameter® MX18.</p>		<p><b>Materiales B:</b></p> <p>1. Láser QS Nd: YAG (TRI-BEAM™, Jeisys, Seúl, Corea del Sur).</p> <p>2. Microscopia confocal de reflectancia Vivascope 1500 (Lucid Technologies, Rochester, New York, NY).</p> <p>3. Melanina índice Mexameter® MX18.</p>	
<p><b>Procedimiento intervención A:</b></p> <p>1. Evaluación de las lesiones con Microscopia confocal de reflectancia.</p> <p>2. En una mitad de la cara, aplicación de dosis única de LPS Alexandrita (longitud de onda de 755 nm, duración del pulso de picosegundo, 0.8 J / cm<sup>2</sup>, tamaño de punto 4.5 5.6mm, 5 Hz, 2–3 pasadas), sobre lesiones de melasma y piel normal circundante.</p> <p>3. Evaluación a la hora y a las 24 horas.</p>		<p><b>Procedimiento intervención B:</b></p> <p>1. Evaluación de las lesiones con Microscopia confocal de reflectancia.</p> <p>2. En una mitad de la cara, aplicación de Láser QS Nd: YAG (longitud de onda 1064 nm, 1.2–1.6 J / cm<sup>2</sup>, Tamaño de punto de 7–8 mm, 5 Hz, 2–3 pasos) Dos pases fueron realizado en la cara sobre lesiones de melasma y piel normal circundante.</p> <p>3. Evaluación a la hora y a las 24 horas.</p>	
<p><b>Quien hizo la intervención:</b> 3 Dermatólogos.</p>			
<p><b>Modificaciones de la intervención:</b> Sin información.</p>			
<p><b>Post intervención:</b> Sin información.</p>			
<p><b>Resultados</b></p>			
<p><b>Resultado primario</b></p>	<p><b>Mejoría mMASI:</b> No evaluado.</p>		
	<p><b>Mejoría VISIA (Pigmentación):</b> No evaluado.</p>		
	<p><b>Mejoría del RLI:</b> No evaluado.</p>		
	<p><b>Mejoría del índice de melanina Mexameter:</b></p> <p>Grupo A: Después de 1 hr: 142.67 ± 27.43 p: 0.003</p> <p>Después de 24 hr: 162.54 ± 23.80 p= 0.017</p>		

<b>TABLA EXTRACCIÓN DE DATOS</b>	
	<p>Grupo B: Después de 1 hr: 149.63 ± 35.80 p: 0.004</p> <p>Después de 24 hr: 164.38 ± 19.27 p= 0.003</p>
<b>Resultados secundarios</b>	<b>Mejoría VAS:</b> No evaluado.
	<b>Mejoría EVAD:</b> Sin información.
	<b>Mejoría MELASQOL:</b> No evaluado.
	<b>Mejoría Satisfacción participantes:</b> No evaluado.
	<b>Mejoría GAIS:</b> No evaluado.
	<b>Mejoría DLQI:</b> No evaluado.
	<b>#Sesiones requeridas para mejoría de la severidad del melasma:</b> Sin información.
<b>Eventos adversos</b>	<b>Dolor:</b> Sin información.
	<b>Hipopigmentación:</b> Sin información.
	<b>Hiperpigmentación:</b> Sin información.
	<b>Quemadura:</b> Sin información.
	<b>Descamación:</b> Sin información.
	<b>Dermatitis:</b> Sin información.
	<b>Prurito:</b> Sin información.
	<b>Xerodermia:</b> Sin información.
	<b>Eritema:</b> Sin información.

**17.3 Anexo 3. Tabla CONSORT Unificado**

Sección/tema	Ítem N°	Ítem de la lista de comprobación	AR T. 1	AR T. 2	AR T. 3	AR T. 4	AR T. 5	AR T. 6
<b>Título y resumen</b>								
	1a	Identificado como un experimento aleatorizado en el título.	NO	SI	NO	SI	SI	NO
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del experimento (para una orientación específica, véase “CONSORT for abstracts”).	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>Introducción</b>								
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
	2b	Objetivos específicos o hipótesis.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>Métodos</b>								

<b>Sección/tema</b>	<b>Ítem N°</b>	<b>Ítem de la lista de comprobación</b>	<b>AR T. 1</b>	<b>AR T. 2</b>	<b>AR T. 3</b>	<b>AR T. 4</b>	<b>AR T. 5</b>	<b>AR T. 6</b>
Diseño del experimento	3a	Descripción del diseño del experimento (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el experimento (p. ej., criterios de selección) y su justificación.	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes.	SI	SI	SI	SI	SI	NO
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente.	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Sección/tema	Ítem N°	Ítem de la lista de comprobación	AR T. 1	AR T. 2	AR T. 3	AR T. 4	AR T. 5	AR T. 6
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del experimento, junto con los motivos de la(s) modificación(es).	NO	NO	NO	SI	NO	NO
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral.	NO	SI	NO	NO	NO	NO
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción.	NO	SI	NO	NO	NO	NO
Aleatorización:								
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la	NO	SI	NO	NO	NO	NO

Sección/tema	Ítem N°	Ítem de la lista de comprobación	AR T. 1	AR T. 2	AR T. 3	AR T. 4	AR T. 5	AR T. 6
		secuencia de asignación aleatoria.						
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques).	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones.	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los	NO	NO	NO	NO	NO	NO

Sección/tema	Ítem N°	Ítem de la lista de comprobación	AR T. 1	AR T. 2	AR T. 3	AR T. 4	AR T. 5	AR T. 6
		participantes a las intervenciones.						
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo.	NO	NO	SI	NO	SI	SI
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones.	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	SI	SI	SI	NO	SI	SI
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados.	NO	SI	NO	NO	NO	NO

Sección/tema	Ítem N°	Ítem de la lista de comprobación	AR T. 1	AR T. 2	AR T. 3	AR T. 4	AR T. 5	AR T. 6
<b>Resultados</b>								
Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal.	NO	SI	NO	NO	SI	SI
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos.	SI	SI	NO	NO	SI	NO
Reclutamiento	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento.	SI	SI	SI	NO	SI	SI
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del experimento.	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo.	SI	SI	NO	NO	SI	SI

<b>Sección/tema</b>	<b>Ítem N°</b>	<b>Ítem de la lista de comprobación</b>	<b>AR T. 1</b>	<b>AR T. 2</b>	<b>AR T. 3</b>	<b>AR T. 4</b>	<b>AR T. 5</b>	<b>AR T. 6</b>
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%).	SI	SI	SI	SI	SI	SI
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo.	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis	NO	NO	NO	NO	NO	NO

Sección/tema	Ítem N°	Ítem de la lista de comprobación	AR T. 1	AR T. 2	AR T. 3	AR T. 4	AR T. 5	AR T. 6
		realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios.						
Daños (Perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms").	SI	SI	SI	SI	SI	NO
<b>Discusión</b>								
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa,	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Sección/tema	Ítem N°	Ítem de la lista de comprobación	AR T. 1	AR T. 2	AR T. 3	AR T. 4	AR T. 5	AR T. 6
		aplicabilidad) de los hallazgos del experimento.						
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes.	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>Otra información</b>								
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de experimentos.	SI	SI	NO	NO	SI	SI
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del experimento, si está disponible.	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores.	SI	SI	NO	NO	SI	NO

#### 17.4 Anexo 4. Tabla de resumen resultado (GRADE)

**Artículo 1:** Effects of a fractional picosecond 1,064 nm Láser for the treatment of dermal and mixed type melasma.

Autor/año: Thep Chalermchai et al, School of Antiaging and Regenerative Medicine, Mae Fah Luang University, Bangkok, Thailand / 2.018.

#### Resumen de los resultados:

<b>LPS 1,064 más Hidroquinona al 4% comparado con Hidroquinona 4% para Melasma Dérmico y mixto</b>						
<b>Paciente o población :</b> Melasma dérmico y mixto						
<b>Configuración:</b>						
<b>Intervención :</b> LPS 1,064 más Hidroquinona al 4%						
<b>Comparación:</b> Hidroquinona 4%						
Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Hidroquinona 4%	Riesgo con LPS 1,064 más Hidroquinona al 4%				
Mejoría del índice de melanina Mexameter (Mexameter)	La media de mejoría del índice de Melanina 270 puntos	La media de mejoría del índice de Melanina 272 puntos	-	60 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERADO	
Evaluado con: puntos	Escala de: 0 a 1000	Seguimiento: 12 semanas				
Reducción de pigmentación del Melasma (mMASI)	La media reducción de pigmentación 4,18 puntos	La media de reducción de la	-	60	⊕⊕⊕○	

	pigmentación 3.52 puntos		
Evaluado con: puntos		(1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	MODERADO <sup>b</sup>
Escala de: 0 a 24			
Seguimiento: 12 semanas			

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza

---

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

---

**Artículo 2:** Efficacy and Safety of a Novel Picosecond Láser Using Combination of 1 064 and 595nm on Patients With Melasma: A Prospective, Randomized, Multicenter, Split-face, 2% Hydroquinone Cream-Controlled Clinical Trial.

Autor/año: Young-Jun Choi, MD, Jae-Hui Nam, MD, Jung YupKim, MD, Joon Hong Min, MD, Kui Young Park, MD, PhD, Eun Jung Ko, MD, Beom Joon Kim, MD, PhD, and Won-Serk Kim, MD, PhD. 2.017.

**Resumen de los resultados:**

---

**LPS onda (1.064 y 595 nm) más Hidroquinona al 2% comparado con Hidroquinona al 2% para melasma**

---

**Paciente o población:** melasma

**Configuración:**

**Intervención:** LPS onda (1.064 y 595 nm) más Hidroquinona al 2%

**Comparación:** Hidroquinona al 2%

---

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Hidroquinona al 2%	Riesgo con LPS onda (1.064 y 595 nm) más Hidroquinona al 2%				
<p>Escala MASI (MASI)</p> <p>La media de reducción de la pigmentación <b>14</b> puntos</p> <p>Evaluated con: Puntos de escala MASI</p> <p>Escala de: 0 a 24</p> <p>Seguimiento: media 18 semanas</p>	<p>La media de reducción de la pigmentación <b>15</b> puntos</p>	<p>La media de mejoría del índice de luminosidad de la piel <b>2.92</b> puntos</p>	-	<p>78</p> <p>(1 ECA (experimento controlado aleatorizado))</p>	<p>⊕⊕⊕○</p> <p>MODERADO<sup>a</sup></p>	
<p>Mejoría de índice de luminosidad Relativa (RLI)</p> <p>Escala de: 0 a 1000</p> <p>Seguimiento: media 18 semanas</p>	<p>La media de mejoría del índice de luminosidad de la piel <b>5.00</b> puntos</p>	<p>La media de mejoría del índice de luminosidad de la piel <b>2.92</b> puntos</p>	-	<p>78</p> <p>(1 ECA (experimento controlado aleatorizado))</p>	<p>⊕⊕⊕○</p> <p>MODERADO<sup>b</sup></p>	

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

**Artículo 3:** A split-face study: comparison of picosecond alexandrite Láser and Q-switched Nd:YAG Láser in the treatment of melasma in Asians.

Autor/año: Mei-Ching Lee, Ying-Fang Lin, Sindy Hu, Yau-Li Huang, Shyue-Luen Chang, Chun-Yu Cheng, Chun-Shin Chang. 2.018.

**Resumen de los resultados :**

**LPS Alexandrita 755 nm comparado con láser QS-Nd: YAG 1064 nm para Pacientes con diagnóstico de melasma**

**Paciente o población :** Pacientes con diagnóstico de melasma

**Configuración:**

**Intervención :** LPS Alexandrita 755 nm

**Comparación:** Láser QS-Nd: YAG 1064 nm

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	№ de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con láser QS-Nd: YAG 1064 nm	Riesgo con LPS Alexandrita 755 nm				
Disminución de la pigmentación evaluado con: Escala VAS para registro fotográfico (Evaluación médica)	La media disminución de la pigmentación era <b>1.38</b> puntos	La media disminución de la pigmentación <b>2.04</b> puntos	-	24 (1 estudio observacional)	⊕⊕⊕○ MODERADO a,b	

Escala de: 0 a 5 Seguimiento: 7 meses.				
Disminución de la pigmentación	La media disminución de la pigmentación <b>2.08</b> puntos	24	⊕⊕⊕○	
Evaluado con: Escala VAS para registro fotográfico (Autoevaluación paciente) Escala de: 0 a 5 Seguimiento: 7 meses	La media disminución de la pigmentación era <b>1.41</b> puntos	-	(1 estudio observacional)	MODERADO a,b

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

**Artículo 4:** A Randomized, Controlled, Split-Face Study of the Efficacy of a Picosecond Láser in the Treatment of Melasma.

Autor/año: Alexis B. Lyons MD, Ronald L. Moy MD, Jennifer L. Herrmann MD / Año: 2.019.

**Resumen de los resultados :**

**LPS comparado con Crema aclarante para Pacientes con diagnóstico de melasma**

**Paciente o población:** Pacientes con diagnóstico de melasma

**Configuración:**

**Intervención:** Láser picosegundos

**Comparación:** Crema aclarante

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Crema aclarante	Riesgo con LPS PiQo4 (Lumenis)				
Satisfacción con el tratamiento Evaluado con: Escala de mejoría estética global (Gais) Escala de: - 1 a 3	La media de satisfacción con el tratamiento era <b>0.2</b> puntos	La media de satisfacción <b>1.3</b> puntos.	-	20 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ BAJA <sub>a,b</sub>	
Calidad de vida Evaluado con: Escala MelasQol Escala de: 1 a 70	La media calidad de vida era <b>31.8</b> puntos	Media <b>25.1</b> puntos	-	20 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ BAJA <sub>a,b</sub>	

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

**Artículo 5:** Prospective randomized controlled trial comparing treatment efficacy and tolerance of picosecond alexandrite Láser with a diffractive lens array and triple combination cream in female asian patients with melasma.

Autor/año: Y.-J. Wang, E.-T. Lin, Y.-T. Chen, P.-C. Chiu, B.-S. Lin, H.-M. Chiang, Y.-H. Huang, K.-Y. Wang, H.-Y. Lin, T.-M. Chang, C.-C. Chang/ 2.019.

**Resumen de los resultados :**

**LPS Alexandrita 755 nm con lentes difractivos comparado con Crema triconjugada para Melasma**

**Paciente o población :** Melasma

**Configuración:**

**Intervención :** LPS Alexandrita con lentes difractivos

**Comparación:** Crema triconjugada

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios )	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Crema triconjugada	Riesgo con LPS Alexandrita con lentes difractivos				
Reducción en la pigmentación con escala MASI (Disminución en la pigmentación) Evaluado con: Puntos	La media reducción en la pigmentación con escala MASI era <b>5.95</b> puntos	Media <b>4.13</b> puntos.	-	26  (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○  BAJA <sub>a,b,c,d</sub>	
Reducción en la pigmentación con escala VISIA (Pigmentación) evaluado con: Percentil		Media <b>75.71</b> percentil.	-	26  (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○  BAJA <sub>a,b,d</sub>	

Escala de: 0  
a 100

controlado  
aleatorizado))

**El riesgo en el grupo de intervención** (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

**CI:** Intervalo de confianza

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

**Artículo 6:** Using Reflectance Confocal Microscopy to Observe In Vivo Melanin After Treatment With the Picosecond Alexandrite Láser and Q-Switched Nd:YAG Láser in Melasma.

Autor/año: Da Jung Jo, In-Hye Kang , Ji Hwoon Baek, Min Jae Gwak, Sang Jun Lee, and Min Kyung Shin/2.019.

**Resumen de los resultados :**

**LPS Alexandrita 755 nm comparado con Láser Q-Switched Nd:YAG 1064 nm para Melasma**

**Paciente o población :** Melasma

**Configuración:**

**Intervención :** LPS Alexandrita

**Comparación:** Láser Q-Switched Nd:YAG

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios )	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Láser Q-Switched Nd:YAG	Riesgo con LPS Alexandrita				

Reducción en el índice de melanina con microscopio confocal (índice de melanina) evaluado con: Puntos	La media reducción en el índice de melanina con microscopio confocal era <b>164.38</b> puntos	Media <b>162.54</b> puntos.	16	⊕⊕○○
			(1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	BAJA <sub>a,b</sub>

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza

**GRADE Working Group grades of evidence**

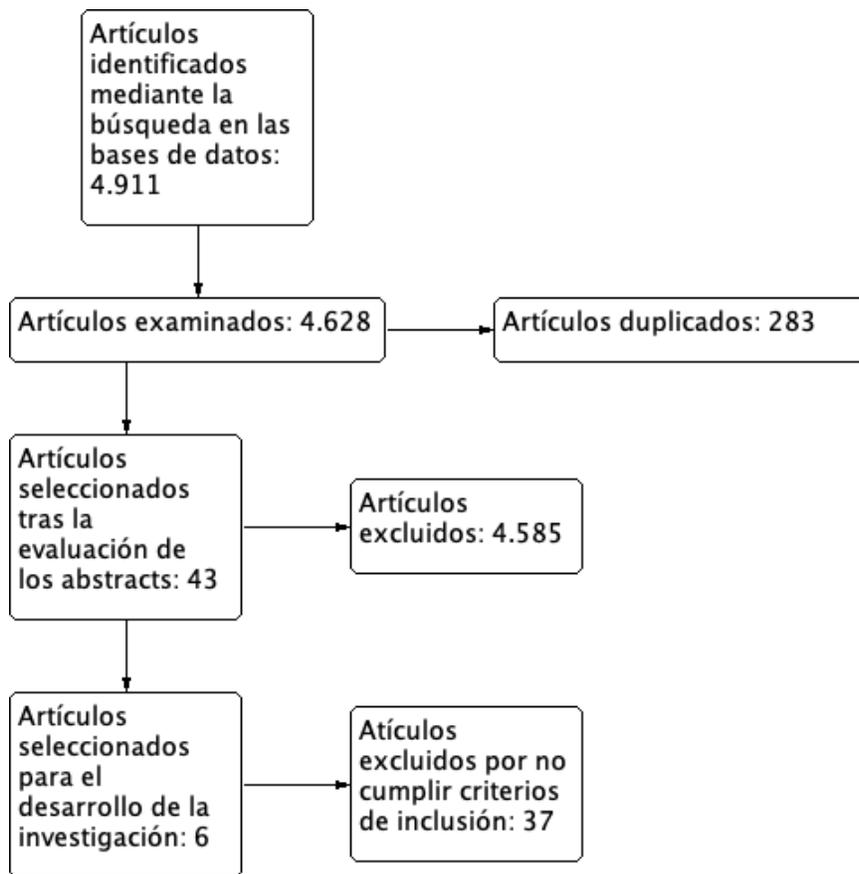
**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

### 17.5 Anexo 5. Flujograma Prisma



17.6 Anexo 6. Tabla eventos Adversos unificada

Artículos	Efectos adversos reportados								
	Dolor	Hipopigmentación post inflamatoria	Hiperpigmentación	Quemadura	Descamación	Dermatitis	Prurito	Xerodermia	Eritem
Effects of a fractional picosecond 1,064 nm Láser for the treatment of dermal and mixed type melasma	Grupo A n= 1 (3,3%)	N/R	N/R	N/R	Grupo A n=2 (6.7%)	N/R	N/R	N/R	Grupo n=2 (6.7%)
Efficacy and Safety of a Novel Picosecond Láser Using Combination of 1 064 and 595nm on Patients with Melasma: A Prospective, Randomized, Multicenter, Split-face, 2% Hydroquinone	*	N/R	N/R	N/R	N/R	n: 2	N/R	N/R	**

Artículos	Efectos adversos reportados								
	Dolor	Hipopigmentación post inflamatoria	Hiperpigmentación	Quemadura	Descamación	Dermatitis	Prurito	Xerodermia	Eritem
Cream-Controlled Clinical Trial.									
A split-face study: comparison of picosecond alexandrite Láser and Q-switched Nd: YAG Láser in the treatment of melasma in Asians	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	**

Artículos	Efectos adversos reportados								
	Dolor	Hipopigmentación post inflamatoria	Hiperpigmentación	Quemadura	Descamación	Dermatitis	Prurito	Xerodermia	Eritema
A Randomized, Controlled, Split-Face Study of the Efficacy of a Picosecond Láser in the Treatment of Melasma	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	**
Prospective randomized controlled trial comparing treatment efficacy and tolerance of picosecond alexandrite Láser with a diffractive lens array and triple combination cream in female Asian patients with melasma.	N/R	N/R	Grupo A2: n= 2/11 (18,2%)	N/R	A1: n=1/9(11,1%)  A2: n=1/11(9,1%)	N/R	B: n=2/6 (33,3%)	B: n=2/6 (33,3%)	A1: n=2/9(22,2%)  A2: n=3/11(27,3%)  B: n=2/6 (33,3%)

Artículos	Efectos adversos reportados								
	Dolor	Hipopigmentación post inflamatoria	Hiperpigmentación	Quemadura	Descamación	Dermatitis	Prurito	Xerodermia	Eritema
Using Reflectance+ B2: I11 Confocal Microscopy to Observe In Vivo Melanin After Treatment with the Picosecond Alexandrite Laser and Q-Switched Nd: YAG Laser in Melasma	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
<p>* Escala del dolor &lt; 4 puntos, no se reportan pacientes.</p> <p>**Efecto reportado: No refieren n</p> <p>No refiere: N/R</p>									

## 17.7 Anexo 7. Tablas de resumen de resultados primarios de artículos

### Tabla Resumen Artículo 1

Semanas	Mejoría mMASI		
	Lado de Intervención	Lado de Control	Valor de p
<b>Inicial</b>	9.46 (3.4)	9.48 (3.4)	0.975
<b>4</b>	6.3 *	7.1 *	0.281
<b>8</b>	4.9 *	5.2 *	0.132
<b>12</b>	3.52 (1.4)	4.18 (2.0)	0.035

\* Calculado desde la grafica

Valor de  $p < 0.05$  estadísticamente significativo.

Semanas	Mejoría del índice de melanina Mexameter		
	Lado de Intervención	Lado de Control	Valor de p
<b>Inicial</b>	321 *	317 *	0.78
<b>4</b>	310 *	290 *	0.41
<b>8</b>	275 *	280 *	0.74
<b>12</b>	272 *	270 *	0.74

\* Calculado desde la grafica

Valor de  $p < 0.05$  estadísticamente significativo.

### Tabla Resumen Artículo 2

Semanas	Mejoría mMASI		
	Lado de Intervención	Lado de Control	Valor de p
<b>Inicial</b>	18 *	17 *	-
<b>7</b>	12 *	16 *	<0.005
<b>10</b>	14.5 *	14.2 *	-
<b>14</b>	14 *	14.3 *	-
<b>18</b>	14 *	15 *	-

\* Calculado desde la grafica

Valor de  $p < 0.05$  estadísticamente significativo.

Semanas	Mejoría del RLI		
	Lado de Intervención	Lado de Control	Valor de p
<b>Inicial</b>	5.65 +/-2.72	5.26+/-2.48	-
<b>10</b>	2.83 +/-1.78	5.38+/-1.81	-
<b>14</b>	2.77 +/- 1.66	5.10+/-2.06	-
<b>18</b>	2.92 +/-1.52 (n= 30/39)	5.00+/-2.16 (n= 1/39)	< 0.0001

Valor de  $p < 0.05$  estadísticamente significativo.

### **Tabla resumen Artículo 3**

Tiempos de evaluación	Resultado escala VAS		Comentario
	Evaluación médica		
	Lado derecho	Lado Izquierdo	
T2	3.42% ± 0.47	3.87% ± 0.77	P=0.067
T5	2.5% +/- 0.52: VAS 3: Aclaramiento moderado	3.21% ±0.92: VAS 4: Aclaramiento leve	P=0.014

T10	1.38 % ± 0.48 VAS 2: Buen aclaramiento	2.04% ± 0.75 VAS 3: Aclaramiento moderado	Se observo mejoría adicional en T10
<b>Resultado escala VAS</b>			
Tiempos de evaluación	<b>Autoevaluación paciente</b>		<b>Comentario</b>
	<b>Lado derecho</b>	<b>Lado Izquierdo</b>	
T2	4.58% ± 0.51	4.41% ± 0.67	P= 0.220
T5	2.75% ± 0.62	3.25% ± 0.86	P=0.025
T10	1.41 % ± 0.51: VAS 2: Buen aclaramiento	2.08% ± 0.79 VAS 3: Aclaramiento moderado	Se observo mejoría adicional en T10 (p<0.005)

Valor de p<0.05 estadísticamente significativo.

#### ***Tabla resumen Artículo 4***

<b>Escala GAIS</b>		
	<b>Lado del tratamiento n (%)</b>	<b>Lado del control n (%)</b>
<b>3</b>	1 (10)	0 (0)
<b>2</b>	3 (30)	0 (0)
<b>1</b>	4 (40)	2 (20)
<b>0</b>	2 (20)	8 (80)
<b>-1</b>	0 (0)	0 (0)

#### ***Tabla Resumen Artículo 5***

Tiempos de evaluación	<b>Resultado escala MASI</b>
	<b>Evaluación médica</b>

	<b>Grupo A1</b> <b>(3sesiones)</b>	<b>Grupo A2</b> <b>(5 sesiones)</b>	<b>Grupo B</b> <b>(Crema triconjugada)</b>
Línea de base	<b>7.8 ± 5.1</b>	<b>10.6 ± 4.4</b>	<b>11.8 ± 5.0</b>
Semana 12	<b>5.3 ± 3.9**</b>	<b>8.2 ± 3.3 **</b>	<b>7.8 ± 3.1**</b>
Semana 20	<b>3.6 ± 2.9**</b>	<b>6.6 ± 3.2***</b>	<b>5.9 ± 3.7***</b>
Cambios en escala MASI			
Semana 12 – Línea de base	<b>-2.50</b>	<b>-2.46</b>	<b>-4.07</b>
Semana 20 – Línea de base	<b>-4.13</b> <b>(52%)</b>	<b>-4.02</b> <b>(38%)</b>	<b>-5.95</b> <b>(50%)</b>

Los datos se reportan como medianas ± desviaciones estándar.

Comparación de cambios entre MASI post intervención y línea de base. Valores generados:

\*\*p<0.01.

\*\*\*p<0.001.

### **Tabla Resumen Artículo 6**

Tiempos de evaluación	Evaluación médica		
	<b>Resultado índice de Melanina</b> <b>(Media ± DS)</b>	<b>Porcentaje disminución (%)</b>	<b>Valor p</b>
LPS Alexandrita 755 nm			
Línea de base	<b>176.21 ± 14.40</b>	-	-
1 hr pos tratamiento	<b>142.67 ± 27.43</b>	<b>19.04</b>	<b>0.003</b>
24 hr postratamiento	<b>162.54 ± 23.80</b>	<b>7.76</b>	<b>0.017</b>
Láser QS Nd:YAG 1064 nm			
Línea de base	<b>174.46 ± 16.91</b>	-	-
1 hr pos tratamiento	<b>149.63 ± 35.80</b>	<b>14.23</b>	<b>0.004</b>

24 hr pos tratamiento	<b>164.38 ± 19.27</b>	<b>5.78</b>	<b>0.003</b>
-----------------------	-----------------------	-------------	--------------

Valor de  $p < 0.05$  estadísticamente significativo.