UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA ACADÉMICO DE MEDICINA

Efecto del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de las cicatrices por

acné: revisión sistemática y metaanálisis

TESIS

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTORAS

Hermenegildo Ferro, Dyurliza Lizbeth (0000-0001-6227-366X)

Sánchez Perales, Zully Faby Elvita (0000-0002-4805-4054)

ASESOR

Mezones Holguín, Edward Manuel Adriano (0000-0001-7168-8613)

Lima, 17 de agosto del 2020

DEDICATORIA

A nuestros padres

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Josmel Pacheco Mendoza y a la doctora Claudia Rojas Varona por su ayuda fundamental e indispensable en el desarrollo del trabajo de investigación. A nuestro asesor, el doctor Edward Mezones Holguín, por su guía, enseñanza y paciencia desde el inicio del camino.

RESUMEN

Introducción: Las cicatrices post-acné son frecuentes y ocasionan un impacto negativo en la salud mental y en la calidad de vida de las personas. Recientemente el uso del plasma rico en plaquetas (PRP) se ha propuesto como parte de su manejo.

Objetivos: Sintetizar la evidencia primaria con respecto a la eficacia y la seguridad del PRP como tratamiento adyuvante de las cicatrices atróficas post-acné.

Métodos: Llevamos a cabo una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados. Realizamos búsqueda primaria en PUBMED-MEDLINE, WEB OF SCIENCE, WEB OF SCIENCE-MEDLINE, EMBASE, SCOPUS y CENTRAL; así como, en los registros de ensayos clínicos de EE.UU., Europa y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hasta diciembre del 2019. También buscamos en repositorios de literatura gris. Para la evaluación del riesgo de sesgo utilizamos el instrumento de la Colaboración Cochrane. Calculamos riesgos relativos (RR) mediante modelos de efectos aleatorios con un intervalo de confianza (IC) de 95%.

Resultados: De un total de 547 registros, incluimos 14 estudios (n=429). Respecto a la mejoría clínica, evidenciamos superioridad del PRP como terapia adyuvante en los estudios que utilizaron escalas por cuartiles (RR=1,79; IC95% 1,39–2,31; $I^2=21,7\%$; $p<0,001$) y en los que emplearon la escala cualitativa de Goodman y Barón (RR=4,34; IC95% 1,60–11,76; $I^2=29,1\%$; $p<0,001$). Asimismo, en la evaluación de la satisfacción del paciente observamos superioridad en el grupo asignado a PRP (RR=1,51; IC95% 1,19–1,92; $I^2=51,6\%$; $p=0,001$). En el análisis por subgrupo, el grupo de PRP con microagujas obtuvo un mayor tamaño del efecto en cuanto a mejoría clínica y satisfacción del paciente (RR=2,66; IC95% 1,72–4,11; $I^2=0,0\%$; $p<0,001$; RR=1,67; IC95% 1,09–2,54; $I^2=69,9\%$; $p<0,05$, respectivamente). Además, el grupo con asignación “*split face*” obtuvo un mayor tamaño del efecto en cuanto a satisfacción del paciente (RR=1,58; IC95% 1,11–2,24; $I^2=65,6\%$; $p<0,05$). En cuanto a la seguridad, no realizamos metaanálisis por la alta heterogeneidad clínica y metodológica en el reporte de los efectos adversos. Siete publicaciones concluyeron que la duración e intensidad del eritema, edema o dolor fue

menor en el grupo asignado a PRP, mientras que cuatro investigaciones informaron que no existió diferencia significativa para ambos grupos.

Conclusiones: La evidencia proveniente de estudios clínicos controlados sugiere que el uso de PRP como terapia adyuvante es más eficaz y seguro que el recibir monoterapia en el manejo de las cicatrices atróficas post-acné. Asimismo, la combinación de PRP con microagujas presenta mayor efecto que con otras combinaciones. La aparición, duración e intensidad de efectos adversos es igual o menor con el uso del PRP como terapia adyuvante. Son necesarios nuevos ensayos clínicos aleatorizados controlados, con mayor tamaño de muestra, con protocolos estandarizados de uso del PRP y con escalas uniformes de medición de desenlaces.

Palabras clave basadas en los DECS: Acné Vulgar; Plasma rico en plaquetas; Cicatriz; Revisión Sistemática; Metaanálisis.

ABSTRACT

Background: Acne scars are frequent and result in impairment of mental health and quality of life among affected individuals. The use of platelet-rich plasma (PRP) has been recently proposed as part of acne scarring management.

Objective: To synthesize the primary evidence regarding the efficacy and safety of PRP as an adjuvant treatment of atrophic acne scars.

Methods: We carried out a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. We performed a primary search on PUBMED-MEDLINE, WEB OF SCIENCE, WEB OF SCIENCE-MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, and CENTRAL. Moreover, we searched clinical trial registries from the United States of America, Europe, and of the World Health Organization (WHO) as well as gray literature repositories until December 2019. We used the Cochrane tool for assessing risk of bias. We estimated relative risks (RR) with 95% confidence interval (CI) using random-effects models.

Results: From 547 registers, we included 14 clinical trials (n=429). The PRP group showed a significantly higher clinical improvement compared to the control group in the studies using quartile grading scales (RR=1.79; 95%CI 1.39–2.31; $I^2=21.7\%$; $p<0.001$) and in the studies using the qualitative scarring grading system of Goodman and Baron (RR=4.34; 95%CI 1.60-11.76; $I^2=29.1\%$; $p<0.001$). Furthermore, the patient satisfaction was higher in the PRP group compared to the control group (RR=1.52; 95%CI 1.20-1.93; $I^2=51.1\%$; $p=0.001$). In the subgroup analysis, the PRP group with microneedling obtained a larger effect size in terms of clinical improvement and patient satisfaction (RR=2.66; 95%CI 1.72-4.11; $I^2=0.0\%$; $p<0.001$; RR=1.67; 95%CI 1.09-2.54; $I^2=69.9\%$; $p<0.05$, respectively). In addition, the split-face group had a larger effect size in terms of patient satisfaction (RR=1.58, 95%CI 1.11-2.24; $I^2=65.6\%$; $p<0.05$). Regarding the safety of the PRP, we did not perform a meta-analysis due to the high clinical and methodological heterogeneity in the reporting of adverse effects. Seven publications concluded that the

duration and intensity of erythema, edema, and pain was less in the PRP group, while four investigations reported no significant difference for both groups.

Conclusions: Evidence from controlled clinical studies suggests that in the management of atrophic acne scars, the use of PRP as an adjuvant treatment is more effective and safer than receiving monotherapy. Also, the combination of PRP with micro-needles has more effect than other combinations. The occurrence, duration, and intensity of adverse effects are equal or less with the use of PRP as an adjuvant therapy compared to receiving monotherapy. There is a need for further randomized controlled trials with larger sample sizes, standardized protocols for the use of PRP, and uniform outcome measurement scales.

Key words based on MESH: Acne Vulgaris; Acne; Scar; Platelet-Rich Plasma; Systematic Review; Meta-Analysis.

TABLA DE CONTENIDOS

1	INTRODUCCIÓN	1
2	OBJETIVOS	4
2.1	OBJETIVO GENERAL	4
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
3	MÉTODOS.....	5
3.1	DISEÑO DE ESTUDIO	5
3.2	PREGUNTA CLÍNICA CONTESTABLE (PICO)	5
3.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	5
3.4	FUENTES DE INFORMACIÓN Y BÚSQUEDA SISTEMÁTICA	6
3.5	SELECCIÓN DE ESTUDIOS	6
3.6	EXTRACCIÓN DE DATOS	7
3.7	VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	8
3.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	8
3.9	ASPECTOS ÉTICOS	9
4	RESULTADOS	10
4.1	SELECCIÓN DE ESTUDIOS	10
4.2	DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS ESTUDIOS	10
4.2.1	<i>Eficacia del PRP.....</i>	<i>10</i>
4.2.2	<i>Seguridad del PRP.....</i>	<i>11</i>
4.3	EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	12
4.3.1	<i>Sesgo de selección</i>	<i>12</i>
4.3.2	<i>Sesgo de realización.....</i>	<i>12</i>
4.3.3	<i>Sesgo de detección</i>	<i>13</i>
4.3.4	<i>Sesgo de desgaste.....</i>	<i>13</i>
4.3.5	<i>Sesgo de notificación</i>	<i>13</i>
4.4	SÍNTESIS CUALITATIVA.....	13
4.4.1	<i>Eficacia del PRP.....</i>	<i>13</i>
4.4.2	<i>Seguridad del PRP.....</i>	<i>15</i>
4.5	SÍNTESIS CUANTITATIVA.....	17
4.5.1	<i>Eficacia del PRP con escalas por cuartiles.....</i>	<i>17</i>
4.5.2	<i>Eficacia del PRP con escala cualitativa de Goodman y Baron</i>	<i>18</i>
4.5.3	<i>Satisfacción del paciente</i>	<i>18</i>
4.6	EVALUACIÓN DE SESGO DE PUBLICACIÓN	19

5	DISCUSIÓN.....	20
6	CONCLUSIÓN	24
7	CONFLICTOS DE INTERÉS Y FINANCIAMIENTO	25
8	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
9	ANEXOS	52
9.1	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA PUBMED - MEDLINE	52
9.2	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA WEB OF SCIENCE (WOS)	55
9.3	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA WEB OF SCIENCE - MEDLINE.....	56
9.4	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA EMBASE.....	58
9.5	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA SCOPUS	61
9.6	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA CENTRAL.....	63
9.7	LISTA DE COMPROBACIÓN - PRISMA	64

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Descripción general de los estudios incluidos.	33
TABLA 2A. Mejoría clínica en escalas por cuartiles en los estudios incluidos.	37
TABLA 2B. Mejoría clínica en escala cualitativa de Goodman y Barón en los estudios incluidos.	38
TABLA 2C. Mejoría clínica en escala cuantitativa de Goodman y Barón en los estudios incluidos.	39
TABLA 2D. Mejoría clínica según otras escalas en los estudios incluidos.....	40
TABLA 3A. Satisfacción del paciente según escalas por cuartiles en los estudios incluidos.	41
TABLA 4A. Efectos adversos en medias y desviación estándar de días de duración en los estudios incluidos.	42
TABLA 4B. Intensidad del eritema con Escala de Evaluación Clínica (CEA) en los estudios incluidos.	43

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Diagrama de Flujo de selección de estudios - PRISMA.....	44
FIGURA 2. Evaluación de riesgo de sesgo según dominios de la herramienta Cochrane..	45
FIGURA 3A. Metaanálisis: Mejoría clínica y análisis por subgrupo de acuerdo con el tipo de asignación.	46
FIGURA 3B. Metaanálisis: Mejoría clínica y análisis por subgrupo de acuerdo con el tipo de terapia combinada.	47
FIGURA 3C. Metaanálisis: Mejoría clínica según escala cualitativa de Goodman y Baron y análisis por subgrupo de acuerdo con el tipo de asignación.....	48
FIGURA 4A. Metaanálisis: Satisfacción del paciente y análisis por subgrupo por tipo de asignación.	49
FIGURA 4B. Metaanálisis: Satisfacción del paciente y análisis por subgrupo por tipo de terapia combinada.....	50
FIGURA 5. <i>Funnel plot</i> para eficacia en escalas de grados por cuartiles.	51

1 INTRODUCCIÓN

El acné vulgar es una de las enfermedades de la piel más importantes y comunes en la consulta médica dermatológica(1,2). Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica de los folículos pilosebáceos, que comúnmente aparece en zonas expuestas(3). Esta condición afecta al 9,4% de la población mundial y es la octava enfermedad con mayor prevalencia a nivel mundial(4). Asimismo, el estudio de carga global de enfermedades dermatológicas indicó que el acné es una de las tres patologías de la piel más prevalentes y una de las principales causas de años perdidos por discapacidad(5). Aproximadamente, el 85% de personas entre 12-25 años sufre de acné pero puede persistir en la adultez hasta en el 26% de mujeres y el 12% de hombres(6,7). Además, existe una mayor prevalencia de depresión y ansiedad en las personas con acné, la cual es superior en la población adulta que en la adolescente(8). Las cicatrices son las lesiones secundarias más frecuentes en el acné(9). Aquellas personas con cicatrices post-acné sufren de estigmatización social, lo que afecta su autoestima e imagen corporal(10). Esta secuela genera un impacto a nivel físico y psicosocial, por lo que resulta ser un tópico de alto interés en el área de investigación dermatológica(11–14).

Las cicatrices post-acné son una condición muy frecuente, se presentan en grados variables hasta en un 95% de la población con acné facial(9). Las cicatrices más frecuentes son las de tipo atróficas, las que aparecen en el 80 a 90% de los pacientes y son producidas por una degradación alterada del colágeno en el proceso de cicatrización, lo que resulta en una contracción del tejido(2,15). Numerosos estudios exponen que los pacientes con cicatrices post-acné presentan mayor riesgo de padecer de ansiedad, depresión, baja autoestima, conductas evitativas, comunicación limitada y mayor probabilidad de desempleo(10–14). Por lo expuesto, es de suma importancia el abordaje terapéutico de las cicatrices atróficas post-acné, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir el efecto negativo sobre otras esferas de la salud.

El manejo de las cicatrices atróficas post-acné supone un reto debido a la heterogénea presentación clínica de cada paciente y la variada respuesta individual al tratamiento. Al

respecto, la evidencia no apunta al establecimiento de un protocolo de tratamiento estandarizado para esta condición(16). En la actualidad, existen varias técnicas para el manejo de las cicatrices atróficas post-acné, clasificadas en técnicas basadas y no basadas en energía(17,18). Las técnicas más conocidas que usan energía son el láser ablativo y no ablativo, la radiofrecuencia y la regeneración con plasma(17), y en aquellas no basadas en energía encontramos las microagujas, la dermoabrasión y la subcisión; entre otras(18). Asimismo, una revisión sistemática Cochrane concluyó que no había suficiente evidencia para recomendar el uso de una sola terapia en el manejo de las cicatrices post-acné(16). Recientemente, y con el advenimiento de la dermatología estética, han surgido nuevos tratamientos y el uso del plasma rico en plaquetas (PRP) se ha extendido a las cicatrices atróficas post-acné como terapia adyuvante a otras técnicas existentes(19).

El PRP ha sido empleado desde hace décadas en diversos campos de la medicina, dentro de ellos en la dermatología. Se ha reportado su uso en hematología, cirugía plástica, cirugía maxilofacial y en lesiones músculo-esqueléticas(20,21). En el campo de la dermatología su uso es más reciente, se ha evidenciado en ensayos clínicos resultados prometedores en la mejoría de la gravedad de las cicatrices por quemaduras, post-quirúrgicas y cicatrices atróficas post-acné(22–25). El PRP es un producto autólogo extraído de la propia sangre del paciente, capaz de modificar la proliferación celular, la diferenciación y remodelación de la matriz, la angiogénesis y la regeneración de tejidos(20). Estas propiedades se deben a que contiene de cuatro a siete veces el valor de plaquetas normal en la sangre, además de factores de crecimiento (FC), quimiocinas y citoquinas(21). Estos agentes bioactivos se liberan de los gránulos alfa de las plaquetas, entre ellos el FC derivado de plaquetas, el FC transformante beta, el FC epitelial, el FC endotelial vascular y el FC de fibroblastos(20,21,25). Varios equipos de investigación han estudiado la utilidad del PRP como terapia adyuvante de las cicatrices atróficas post-acné con resultados variables, por lo que su eficacia y seguridad no está claramente definida.

Se han publicado estudios de síntesis que valoran la eficacia del uso del PRP en el tratamiento de las cicatrices atróficas post-acné. En la más reciente revisión sistemática por *Gupta et al.*, mencionaron una mejoría de la severidad de las cicatrices atróficas post-acné al utilizar el PRP combinado con microagujas o con láser de erbio; sin embargo, el PRP no superó los resultados obtenidos con el uso de ácido tricloroacético y el láser de CO₂

fraccionado(26). Otra revisión reciente fue realizada por *Hesseler et al.*, concluyeron que el PRP como terapia adyuvante al láser ablativo fraccionado y a las microagujas proporciona mejoría en las cicatrices atróficas post-acné, mayor satisfacción del paciente y menores tasas de recurrencia de las lesiones(27). Además, han sido publicados tres metaanálisis que evidencian resultados similares a los antes descritos(28–30). No obstante, la evidencia sintetizada en revisiones sistemáticas y metaanálisis es heterogénea y con estrategias metodológicas que pueden ser optimizadas. A ellos se suma la publicación de nuevos ensayos clínicos que emplean otras aproximaciones metodológicas por lo que es pertinente sintetizar esta nueva evidencia.

La alta prevalencia del acné y sus secuelas a nivel mundial, su inherente asociación con consecuencias negativas que afectan la calidad de vida de los pacientes afectados y las controversias referentes a las terapias disponibles amerita el desarrollo de nuestra revisión sistemática. Los hallazgos podrían servir como soporte para la toma de decisiones terapéuticas y como base para posteriores estudios.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar la evidencia primaria respecto a la eficacia y la seguridad del plasma rico en plaquetas como tratamiento adyuvante de las cicatrices atróficas post-acné.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar el efecto del plasma rico en plaquetas en la mejoría clínica de las cicatrices atróficas post-acné.
- Estimar el efecto del plasma rico en plaquetas sobre la satisfacción de los pacientes con cicatrices atróficas post-acné.
- Analizar la aparición, duración e intensidad de eventos adversos con el uso del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de las cicatrices atróficas post-acné.

3 MÉTODOS

3.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Llevamos a cabo una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados acerca de la eficacia y la seguridad del PRP en el tratamiento adyuvante de las cicatrices atróficas post-acné. Nos basamos en las pautas del *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocol* (PRISMA-P)(31).

3.2 PREGUNTA CLÍNICA CONTESTABLE (PICO)

Respecto a la población (P) incluimos a pacientes con cicatrices atróficas post-acné con cualquier grado de severidad, evaluados por un médico especialista en dermatología, sin distinción por edad, género o etnia. La intervención (I) fue recibir tratamiento combinado con PRP como terapia adyuvante a otras terapias de base como el láser ablativo fraccional de CO₂ (LFC), el láser de erbio y las microagujas. La comparación (C) fue recibir tratamiento con las terapias de base ya mencionadas, como monoterapia o como tratamiento combinado con placebo (suero salino, agua destilada). Los desenlaces (D) que evaluamos fueron la eficacia (mejoría clínica y satisfacción del paciente) y la seguridad (aparición, duración e intensidad de efectos adversos).

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Incluimos ensayos clínicos controlados sin restricción de idioma, publicados hasta diciembre del 2019 y llevados a cabo en personas de todas las edades con cicatrices atróficas post-acné. Elegimos estudios que evaluaran al menos uno de los desenlaces primarios: la eficacia del tratamiento adyuvante con PRP en términos de mejoría clínica o satisfacción del paciente y la seguridad de la terapia en términos del reporte de aparición, duración e intensidad de efectos adversos. Excluimos los estudios que fueron realizados en pacientes con otro tipo de cicatrices, con acné activo, sin grupo control, o que evaluaran únicamente otros desenlaces como cambios histológicos.

3.4 FUENTES DE INFORMACIÓN Y BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Desarrollamos una búsqueda primaria en: PUBMED-MEDLINE, WEB OF SCIENCE, WEB OF SCIENCE-MEDLINE, EMBASE, SCOPUS y CENTRAL hasta diciembre del 2019. Asimismo, efectuamos una búsqueda en los registros de ensayos clínicos de los Estados Unidos de América (www.clinicaltrials.gov), de Europa (www.clinicaltrialsregister.eu) y en portal de la plataforma de registro de estudios clínicos internacionales de la Organización Mundial de la Salud ICTRP-WHO (www.who.int/ictip/es/).

Adicionalmente, buscamos en registros relevantes de literatura gris: en las bases y repositorios OpenGrey, ProQuest, Acceso Libre a la Información Científica (ALICIA) y Registro Nacional de Trabajos de Investigación (RENATI). Finalmente, identificamos otros artículos potencialmente elegibles luego de la revisión manual del listado de referencias de los artículos seleccionados para la lectura a texto completo.

Para la elaboración de la estrategia de búsqueda, utilizamos términos controlados para cada base de datos y términos libres sobre el tratamiento con PRP en pacientes con cicatrices atróficas post-acné. La estrategia de búsqueda fue validada por un especialista en gestión de información y conocimientos (JPM); además, las bases clínicas para la definición de términos fueron provistas por una asesora temática especialista en dermatología (CRV). Las estrategias primarias de búsqueda para cada base de datos las presentamos en la sección de **Anexos**.

3.5 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Recopilamos los registros obtenidos en la búsqueda sistemática en un archivo RIS (*Research Information Systems*) con Mendeley® (Elsevier Corporation, NY, USA), donde identificamos y removimos los duplicados de manera automatizada y manual. Luego, exportamos dicha base a Rayyan QCRI® (Qatar Computing Research Institute Data Analytics, Doha, Qatar). Revisamos de manera independiente (DHF y ZSP) y ciega el resumen, el título o ambos de las citas obtenidas en la búsqueda y seleccionamos los registros de acuerdo con los criterios de elegibilidad. Resolvimos las discrepancias que se presentaron mediante consenso entre dos revisores (DHF y ZSP) y luego con la participación dirimente de un tercer revisor (EMH).

Después de la selección de los artículos a partir de los resúmenes, realizamos (DHF y ZSP) una valoración inicial para su inclusión a partir de una lectura a texto completo. Los desacuerdos los resolvimos por discusión y consenso (DHF y ZSP) o con la presencia de un tercer revisor como dirimente (EMH). Resolvimos las dudas de aspectos clínicos con la consulta a una asesora temática especialista en el tema (CRV). Los artículos a texto completo fueron provistos por un autor especialista en gestión del conocimiento (JPM). Finalmente, incluimos todos los registros seleccionados en una carpeta electrónica en Google Drive® (Google LLC, Mountain View, California, USA). El resumen del procedimiento de selección de estudios se encuentra en el diagrama de flujo de acuerdo con las guías PRISMA (**Figura 1**).

3.6 EXTRACCIÓN DE DATOS

En cuanto a los ensayos clínicos que cumplieron con los criterios de elegibilidad, extrajimos (DHF y ZSP) de manera ciega e independiente las características de los estudios (autor, año de publicación, país), de los participantes (datos demográficos de referencia, número de participantes y grupo de intervención), de la intervención y comparación (detalles y combinación con otras terapias) y de los desenlaces relevantes con las escalas en las que fueron medidos. Con relación a la eficacia del PRP, evaluamos la mejoría clínica y consideramos dos escalas principalmente: la escala de grados por cuartiles y el sistema cualitativo de clasificación de cicatrices de Goodman y Baron(32). El primero evalúa la mejoría de los pacientes mediante fotografías comparativas del inicio y término del tratamiento y lo clasifica según la mejoría observada en pobre <25%, justa de 25-50%, buena de 51-75% y excelente >75%. El segundo propuso una clasificación en grados con una descripción cualitativa de las cicatrices en grado uno o macular, grado dos o leve, grado tres o moderada y grado cuatro o severa. Otras escalas que consideramos fueron el sistema cuantitativo de clasificación de cicatrices de Goodman y Baron, la escala visual análoga de diez puntos, la escala de severidad de cicatrices post-acné de diez puntos, la escala *Echelle d'Evaluation Clinique des Cicatrices d'acné* (ECCA), la escala de grados por cuartiles de Tanzi y Alster y la escala de tres puntos "Likert". Asimismo, valoramos la satisfacción del paciente y tomamos en consideración a la escala de grados por cuartiles para el informe de este desenlace.

Respecto a la seguridad del PRP, tomamos en cuenta el reporte de la presencia, el tiempo de duración y la intensidad de los efectos adversos. Entre las escalas que consideramos para intensidad fueron la Escala Visual Análoga (EVA), la Escala de Evaluación Clínica del Eritema (CEA) y dos escalas de grados de severidad del eritema. Una asesora temática especialista en dermatología (CRV) y un asesor metodológico (EMH) aprobaron la definición de los datos extraídos. Resolvimos los desacuerdos por discusión y consenso (DHF y ZSP), o con la presencia de un tercer autor dirimente (EMH). Para la extracción de datos utilizamos Microsoft Excel 2010 ® (Microsoft Corporation, USA).

3.7 VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Realizamos la valoración y resolvimos los desacuerdos por discusión y consenso (DHF y ZSP) y luego con participación dirimente de un tercer revisor (EMH). Consideramos los dominios descritos por el instrumento para la valoración del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane(33). Asimismo, de acuerdo al riesgo encontrado realizamos el análisis de sensibilidad y juzgamos como “bajo riesgo”, “alto riesgo” o “riesgo incierto” a los estudios seleccionados. Adicionalmente, elaboramos una figura en la que se aprecia visualmente la evaluación de riesgo de sesgo por cada artículo. Para ello, usamos el programa Cochrane Review Manager (Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Calculamos el riesgo relativo (RR) como medida del efecto para cada estudio, con un intervalo de confianza (IC) del 95%. En el caso de datos ordinales, los convertimos a datos dicotómicos para la medición del RR. La dicotomización de resultados en el caso de escalas de grados por cuartiles, la realizamos mediante la unión de los dos grupos superiores con mejores resultados y; por otro lado, los dos grupos inferiores con menores resultados. En el caso de la Escala cualitativa de Goodman y Baron, la categorizamos de acuerdo a lo siguiente, el grupo con mejoría clínica correspondía a aquellos que disminuían dos grados de severidad, mientras que el grupo sin mejoría clínica correspondía a aquellos que disminuían uno o ningún grado de severidad(32).

Para la evaluación de heterogeneidad, realizamos la inspección visual de los diagrama de bosque o “*Forest Plots*”, la prueba de chi cuadrado con nivel de significancia de 0,1

($p < 0,1$ indicaría heterogeneidad) y el estadístico I^2 que cuantifica la inconsistencia de efectos entre estudios (<25% baja heterogeneidad, 25-50% moderada heterogeneidad, 50-75% alta heterogeneidad, >70% muy alta heterogeneidad)(34). Como medida de estimación conjunta del efecto, empleamos el modelo de efectos aleatorios (método de DerSimonian-Laird)(35). Además, consideramos la heterogeneidad clínica y metodológica a causa de las diferencias entre la preparación del PRP, protocolo de tratamiento, dosis, aplicación del PRP, diseño de estudio, etc.

Realizamos el análisis por subgrupos, tuvimos en cuenta que en la investigación dermatológica los ensayos clínicos pueden tener como unidad de análisis al paciente o una mitad del rostro “*split face*”. Asimismo, consideramos el tipo de terapia combinada utilizada en cada estudio.

Para evaluar el sesgo de publicación, realizamos una inspección visual del gráfico de embudo “*Funnel Plot*”(36). Para todo el análisis utilizamos el programa STATA versión 14.0 (Stata Corporation, Station College, TX, USA).

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo de la revisión sistemática y metaanálisis fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (PI163:19).

4 RESULTADOS

4.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La búsqueda primaria en bases de datos electrónicas resultó en 547 registros, luego de la eliminación de duplicados quedaron 218 registros para la revisión por título y resumen. A partir de dicha selección, descartamos 195 registros por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Analizamos 23 artículos, de los cuales 14 cumplieron los requerimientos para ser incluidos en el análisis del estudio(37–50).

La búsqueda en las bases de ensayos clínicos resultó en cuatro registros, de los cuales uno ya se encontraba publicado y lo excluimos, los restantes solo llegaron a la fase de reclutamiento por lo que no los consideramos. En la búsqueda en fuentes de literatura gris y en la búsqueda manual de referencias de los artículos incluidos no obtuvimos ningún registro elegible. El resumen del procedimiento de selección de estudios lo hemos descrito en el diagrama de flujo de acuerdo con las guías PRISMA (**Figura 1**).

4.2 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS ESTUDIOS

Incluimos 14 estudios controlados. El número de pacientes por estudio varía desde 12 hasta 90 (total 429 pacientes) y sus edades oscilaron entre los 17 a 52 años. La publicación de *Asif et al.*, fue la de mayor grupo de intervención con 50 participantes(46). En cuanto al tipo de asignación, en cinco artículos la intervención fue individual (PRP aplicado en toda la cara) y en el resto se aplicó el método “*split face*”. La combinación de PRP fue con microagujas en siete estudios y con láser en el resto. Respecto al tipo de aplicación del PRP, en seis artículos fue aplicado de forma tópica, y en el resto de forma intradérmica. En la **Tabla 1** presentamos las características generales de los ensayos incluidos de manera individual.

4.2.1 Eficacia del PRP

Evaluamos la eficacia en forma de mejoría clínica y satisfacción del paciente. En 14 estudios evaluaron la mejoría clínica. Utilizaron las siguientes escalas: la escala de grados por cuartiles (siete artículos), la escala cualitativa y cuantitativa de Goodman y Baron

(cuatro artículos), la Escala Visual Analógica (EVA) de diez puntos (un artículo), la escala “*Echelle d’Evaluation Clinique des Cicatrices d’acné*” (ECCA) (un artículo) y la escala de diez puntos para evaluar la severidad de las cicatrices. Diez estudios reportaron sus resultados en frecuencias, los cuales ingresaron a la síntesis cuantitativa. Por otro lado, seis artículos utilizaron medias con desviación estándar, pero al haber usado diferentes escalas de medición no integramos sus resultados(38,40,44,46,47,49).

Diez registros evaluaron la satisfacción del paciente. Las escalas utilizadas en orden de frecuencia fueron la escala de grados por cuartiles, la Escala Visual Analógica (EVA) y la escala “Likert”. Ocho investigaciones reportaron sus resultados en frecuencias e ingresaron a la síntesis cuantitativa. Por el contrario, los restantes publicaron los resultados en forma global sin separar al grupo de intervención del control(37,49).

4.2.2 Seguridad del PRP

Evaluamos la seguridad en forma de presencia/ausencia, tiempo de duración e intensidad de efectos adversos. Nueve estudios reportaron la presencia o ausencia de los siguientes efectos adversos: eritema, edema, dolor, hiperpigmentación postinflamatoria, erupción acneiforme, infección, sangrado, quemaduras, formación de costra, equimosis y reacciones alérgicas(37,38,40–43,46,47,50). Este reporte fue realizado por un evaluador o dermatólogo luego de cada sesión de tratamiento y fue descrito en frecuencias. Solo en tres estudios diferenciaron los grupos de intervención y de control, el resto los reportó de manera global(38,41,50).

Por otro lado, siete artículos describieron el tiempo de duración de efectos adversos, principalmente de eritema y de edema. Estos resultados fueron informados en medias con desviación estándar en cuatro estudios(40,42,43,48). Tres publicaciones reportaron los resultados de manera global sin separar los grupos de control y de intervención, o sin separar los efectos adversos (eritema y edema) de manera individual(39,44,47).

Finalmente, seis estudios describieron la intensidad de los efectos adversos observados(37,41–43,49,50). Entre las escalas usadas se encuentran la Escala Visual Analógica (EVA), la Escala de Evaluación Clínica del Eritema (CEA), dos escalas de tres y cuatro grados de severidad de eritema y edema y un dispositivo medidor del color de la

piel (Chromameter CR-400, Minolta Co., Tokyo, Japan). Solo en el estudio de *El-Domyati et al.*, no evaluaron efectos adversos(45).

4.3 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

La mayoría de los artículos que incluimos obtuvieron una valoración de alto e incierto riesgo de sesgo en los primeros tres dominios de la herramienta Cochrane, y bajo riesgo de sesgo en los últimos tres. En la **Figura 2** presentamos visualmente las valoraciones de cada estudio por cada dominio de la herramienta de Cochrane. A continuación brindamos mayor detalle:

4.3.1 Sesgo de selección

Evaluamos el riesgo de sesgo de selección mediante dos dominios de la escala de Cochrane: *generación aleatoria de la secuencia y ocultamiento de la asignación*. Respecto con la aleatorización, la mayoría de los estudios presentó deficiencia o ausencia de información sobre su manejo, lo cual valoramos como elevado e incierto riesgo de sesgo. Consideramos con alto riesgo de sesgo a los artículos que no mencionaron realizar aleatorización de los pacientes o de la hemicara correspondiente a cada tratamiento(46–50). Asimismo, siete ensayos reportaron haber realizado aleatorización pero no especificaron el tipo ni los métodos utilizados, por consiguiente los clasificamos con riesgo de sesgo incierto(37–40,42,43,45). Solo dos estudios presentaron detalladamente los métodos de aleatorización realizados, por esto lo juzgamos con bajo riesgo de sesgo(41,44). Únicamente en la publicación de *El-Taieb et al.*, especificaron la realización de *ocultamiento de la asignación*, por tanto calificamos al resto de los artículos como elevado riesgo de sesgo en ese dominio(41).

4.3.2 Sesgo de realización

Evaluamos el sesgo de realización mediante el dominio de *cegamiento de los participantes y del personal*. Los estudios incluidos presentaron serias dificultades, en su mayoría no se mencionaron medidas adecuadas de cegamiento acerca del tratamiento recibido. Solo en cuatro artículos se utilizó suero salino o agua destilada en el grupo que no recibió PRP, medida centrada en el cegamiento del participante mas no del personal, por lo cual los consideramos como riesgo de sesgo incierto(40,42,43,46)

4.3.3 Sesgo de detección

El cegamiento de los evaluadores antes y después de la intervención fue adecuadamente abordado por la mayoría de los estudios. Diez ensayos mencionaron que los evaluadores (dermatólogos en su mayoría) desconocían la terapia recibida por cada paciente. Ellos valoraron los desenlaces de eficacia y seguridad comparándolos con el estado basal de los pacientes y utilizaron las escalas previamente definidas(39,43,45,46,48–50). Cuatro publicaciones no especificaron si los evaluadores fueron cegados o no, por tanto les otorgamos la valoración de riesgo incierto de sesgo(37,38,44,47).

4.3.4 Sesgo de desgaste

De los estudios incluidos, solo tres reportaron abandono de participantes. Dos de ellos describieron las causas de abandono, el grupo al que pertenecían y no incluyeron las pérdidas en el análisis estadístico, por lo que los calificamos como ensayos con bajo riesgo de sesgo(40,49). Mientras que en la investigación de *Porwal et al.*, no excluyeron a las pérdidas del análisis estadístico en cada desenlace medido, en consecuencia lo valoramos con alto riesgo de sesgo(38).

4.3.5 Sesgo de notificación

Todos los estudios que incluimos notificaron sus resultados por cada desenlace en su totalidad y de forma consistente con las escalas de medición mencionadas en el planteamiento metodológico.

4.4 SÍNTESIS CUALITATIVA

4.4.1 Eficacia del PRP

4.4.1.1 Mejoría clínica en escala de grados por cuartiles

Cinco estudios reportaron una mayor mejoría clínica de las cicatrices atróficas post-acné al usar terapia combinada con PRP en comparación con los grupos control y con significancia estadística(41,44–46,50). En la investigación de *Asif et al.*, hubo una excelente y buena mejoría en 39 de 50 pacientes en el lado que recibió PRP más microagujas, en comparación con el lado que se trató con microagujas y agua destilada donde solo 15 lograron esta mejoría ($p < 0,001$). En contraste, en el ensayo de *Faghihi et al.*, la mejoría

clínica no fue estadísticamente significativa ($p=0,23$) entre los grupos de PRP más LFC y PRP más suero salino(43). En la **Tabla 2A** presentamos los resultados en frecuencias.

4.4.1.2 Mejoría clínica en escala cualitativa de Goodman y Baron

Tres ensayos clínicos evaluaron el efecto del PRP con las microagujas como terapia combinada(37,39,46). En la investigación de *Asif et al.*, 20 pacientes demostraron una excelente respuesta en el lado tratado con microagujas y PRP, es decir que hubo una disminución en dos grados de severidad según la escala; mientras que del lado con microagujas y agua destilada sólo cinco lograron esta mejoría(46). Por el contrario, en el estudio de *Bhargava et al.*, la mejoría clínica del grupo de intervención no fue estadísticamente significativa ($p=0,195$)(39). En la **Tabla 2B** presentamos los resultados en frecuencias por cada estudio incluido.

4.4.1.3 Mejoría clínica en escala cuantitativa de Goodman y Baron

En total cuatro ensayos clínicos utilizaron este instrumento para la evaluación de sus desenlaces. En la investigación de *Galal et al.*, demostraron una reducción significativa de la severidad de las cicatrices en ambos lados de la cara; sin embargo, el efecto fue mayor en el lado con terapia combinada con PRP y LFC ($p<0,001$)(44). Asimismo, dos ensayos evaluaron el efecto adyuvante del PRP a la terapia combinada con microagujas y encontraron mejoría estadísticamente significativa en comparación con el grupo control(38,46). Al contrario de los estudios previamente mencionados, en el de *Kar et al.*, no se evidenció una mejoría superior en comparación con el control, lo que resultó en diferencias no estadísticamente significativas ($p=0,289$)(49). En la **Tabla 2C** presentamos los resultados en medias y desviación estándar por cada ensayo incluido.

4.4.1.4 Mejoría clínica en otras escalas

En la investigación de *Abdel-Maguid et al.*, utilizaron la escala ECCA con resultados en medias con desviación estándar y demostraron una mejoría significativa de las cicatrices en el grupo que usó PRP como adyuvante ($p=0,01$)(40). Por otro lado, en el estudio de *Fabbrocini et al.*, usaron una escala de 10 puntos, obtuvieron como resultados medias con desviación estándar y encontraron que hubo una mejoría superior en el lado con terapia

combinada con PRP ($p<0,05$)(47). En la **Tabla 2D** presentamos los resultados mencionados.

4.4.1.5 Satisfacción del paciente

Cinco ensayos demostraron una mayor satisfacción del paciente en el grupo de intervención que recibió terapia combinada con PRP (37,39,41,46,50). En la investigación de *Ahmed et al.*, 16 de 30 pacientes reportaron una mayor satisfacción en el lado con PRP y LFC, en comparación del lado control donde solo 6 expresaron esta mejoría ($p<0,001$)(51). En cambio, en el trabajo de *Faghihi et al.*, no hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control e intervención ($p=0,12$)(43). En la **Tabla 3A** presentamos los resultados por cada ensayo incluido.

4.4.2 Seguridad del PRP

De los nueve estudios que reportaron efectos adversos como presentes o ausentes, resaltamos a continuación los resultados más relevantes en relación con otros desenlaces distintos de eritema y de edema. En el artículo de *El-Taieb et al.*, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención y de control respecto con la aparición de hiperpigmentación post-inflamatoria (HPI) ($p=0,451$) y de erupción acneiforme ($p=0,260$)(41). Asimismo, en la investigación de *Ahmed et al.*, describieron que en los pacientes con terapia adyuvante con PRP ninguno presentó HPI y solo dos tuvieron erupción acneiforme; mientras que en el grupo control seis presentaron HPI y cuatro tuvieron erupción acneiforme(50). Además, *Porwal et al.*, tampoco reportaron diferencias significativas en cuanto a la aparición de HPI en ambos grupos(38). Por otro lado, en el ensayo de *Asif et al.*, informaron de manera global la aparición de erupción acneiforme, HPI y quemaduras en 2, 4 y 2 participantes respectivamente(46). Por último, los cinco estudios restantes informaron que ninguno de los pacientes desarrolló algún efecto adverso distinto a eritema o edema(37,40,42,43,47).

Siete publicaciones describieron el tiempo de duración de eritema y de edema. En el ensayo de *Ibrahim M et al.*, describieron que la duración del eritema y del edema fue menor en el grupo que usó PRP y microagujas respecto al de monoterapia, con diferencia estadísticamente significativa para ambos desenlaces ($p<0,001$)(48). De igual manera, en el

artículo de *Lee et al.*, obtuvieron el mismo resultado estadísticamente significativo a favor del grupo con PRP como terapia adyuvante cuando la duración fue reportada por los participantes ($p < 0,05$ para eritema y edema); sin embargo, no hubo diferencias significativas cuando fue reportada por el evaluador (dermatólogo)(42). Por último, dos estudios no reportaron diferencias significativas entre la duración del edema y del eritema en ambos grupos de intervención(40,43). En la **Tabla 4A** presentamos los resultados mencionados. Por otra parte, la investigación de *Fabbrocini et al.*, reportó de manera global que el eritema y el edema desaparecieron entre dos a tres días luego de las sesiones de tratamiento(47). Además, los ensayos clínicos de *Galal et al.*, y *Bhargava et al.*, concluyeron que el tiempo de duración de eritema y de edema fue menor en el grupo de intervención con PRP que en el grupo control; sin embargo, este resultado fue reportado con ambos desenlaces de manera integrada, sin diferenciarlos individualmente(39,44).

Dos estudios usaron la escala CEA para evaluar el grado de eritema(41,50). En la publicación de *El-Taieb et al.*, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la intensidad del eritema del grupo con PRP adyuvante y el grupo con monoterapia ($p = 0,323$)(41). En contraste, el trabajo de *Ahmed et al.*, sí reportó un aclaramiento más rápido y significativo en el lado con PRP que en el control ($p = 0,005$)(50). En la **Tabla 4B** presentamos los resultados mencionados. Por otra parte, dos investigaciones utilizaron la escala EVA para edema y eritema. En el de *Kar et al.*, concluyeron que en el grupo con PRP adyuvante apareció eritema, edema y dolor en menor intensidad que en el grupo control, de manera significativa ($p < 0,05$)(49); contrariamente en el artículo de *Faghihi et al.*, encontraron eritema y edema de mayor severidad en el lado con PRP que en el control, con diferencias significativas en los días post tratamiento cero ($p = 0,003$), dos ($p = 0,007$) y cuatro ($p = 0,003$) para eritema y cero ($p = 0,003$), dos ($p = 0,004$) y ocho ($p = 0,004$) para edema(43).

En la publicación de *Ibrahim Z et al.*, utilizaron una escala de tres grados de severidad para el eritema y describieron diferencias estadísticamente significativas a favor del uso de monoterapia sin PRP ($p < 0,001$), por otro lado también mencionaron que el grupo con PRP adyuvante reportó con significancia estadística menos dolor que el grupo control ($p < 0,001$)(37). Finalmente, el estudio de *Lee et al.*, utilizó una escala de 4 grados de severidad para evaluar la intensidad del eritema y del edema, la cual se complementó con

el uso paralelo de un dispositivo de medición del color de la piel(42). En ambos casos reportaron menor intensidad de eritema y edema en el lado con PRP adyuvante respecto al control, con significancia estadística en ambas escalas ($p<0,05$)(37,42).

4.5 SÍNTESIS CUANTITATIVA

Realizamos metaanálisis. A continuación, resumimos nuestros principales hallazgos.

4.5.1 Eficacia del PRP con escalas por cuartiles

Integramos los resultados de siete ensayos clínicos que reportaron mejoría clínica de las cicatrices en forma de frecuencias con escalas de grados por cuartiles(40,41,43–46,50). Los correspondientes “*forest plot*” los mostramos como **Figuras 3A y 3B**. La heterogeneidad estadística que encontramos fue baja ($I^2=21,7\%$, χ^2 $p=0,264$); sin embargo, usamos el modelo de efectos aleatorios por considerar de mayor relevancia la alta heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios (tipo de asignación, tipo y vía de administración del PRP, terapia combinada con diversas técnicas, etc). Como medida de resumen del efecto global obtuvimos un $RR=1,79$ (IC95% 1,39–2,31; $p<0,001$), lo cual se traduce como la presencia de diferencia significativa entre los grupos control e intervención a favor de este último. Cabe resaltar que los artículos de *Galal et al.*, y *Asif et al.*, fueron los únicos que evidenciaron con significancia estadística la superioridad del uso del PRP(44,46).

Asimismo, realizamos el análisis por subgrupos de acuerdo al tipo de asignación y al tipo de terapia combinada. Tanto en el grupo con tipo de asignación “*split face*” como el de tipo individual evidenciamos resultados consistentes a favor del uso de PRP adyuvante; $RR=2,18$ (IC95% 1,62–2,93; $p<0,001$) y $RR=1,42$ (IC95% 1,04–1,95; $p<0,05$) respectivamente (**Figura 3A**). Sin embargo, el grupo de “*split face*” obtuvo una mayor magnitud del efecto, lo cual se debió nuevamente al peso de los estudios de *Galal et al.*, y *Asif et al.*,(44,46). Por otro lado, la magnitud del efecto del uso de PRP con microagujas fue superior en comparación con LFC y láser de erbio; $RR=2,66$ (IC95% 1,72–4,11; $p<0,01$), $RR=1,63$ (IC95% 1,20–2,20; $p<0,05$) y $RR=1,46$ (IC95% 0,94–2,26; $p>0,05$) respectivamente (**Figura 3B**). Cabe resaltar que el subgrupo con microagujas contó

únicamente con dos ensayos, y solo el de *Asif et al.*, otorgó una magnitud del efecto importante en el subanálisis(46).

4.5.2 Eficacia del PRP con escala cualitativa de Goodman y Baron

Realizamos la integración de los resultados de tres publicaciones que reportaron mejoría clínica por medio de la escala cualitativa de Goodman y Baron(37,39,46); el gráfico resumen lo presentamos en la **Figura 3C**. Como medida de resumen del efecto global obtuvimos un $RR=4,34$ (IC95% 1,60–11,76; $p<0,001$), resultado que favoreció con significancia estadística el uso de terapia adyuvante con PRP, lo cual es consistente con los resultados presentados previamente con el uso de la escala de grados por cuartiles. Además, cabe resaltar que la investigación con mayor magnitud del efecto fue la de *Asif et al.*,(46).

4.5.3 Satisfacción del paciente

Integramos los resultados de ocho artículos que reportaron satisfacción del paciente mediante escalas de grados por cuartiles(39–41,43,44,46,48,50). Los “*forest plot*” correspondientes los mostramos como **Figuras 4A y 4B**. Hallamos moderada heterogeneidad estadística entre los estudios ($I^2=51,6\%$, χ^2 $p=0,044$), por lo que realizamos el metaanálisis con el modelo de efectos aleatorios. Como medida de resumen del efecto global obtuvimos un $RR=1,51$ (IC95% 1,19–1,92; $p=0,001$), lo cual significa que hay presencia de diferencia significativa entre los grupos control e intervención a favor de este último. Concluimos que aquellos pacientes tratados con terapia adyuvante con PRP reportaron una mayor satisfacción a comparación de aquellos con monoterapia. Cabe resaltar que las investigaciones de *Bhargava et al.*, *Asif et al.*, y *Ahmed et al.*, fueron las únicas que evidenciaron con significancia estadística la superioridad del uso del PRP(39,46,50).

Asimismo, realizamos el análisis por subgrupos de acuerdo al tipo de asignación y al tipo de terapia combinada. Solo en el grupo con tipo de asignación “*split face*” evidenciamos resultados significativos a favor del uso del PRP adyuvante; $RR=1,58$ (IC95% 1,11–2,24; $p<0,05$). En el grupo con tipo de asignación individual no evidenciamos superioridad estadísticamente significativa en la satisfacción del paciente; $RR=1,39$ (IC95% 0,99–1,96;

$p>0,05$) (**Figura 4A**). El subgrupo con asignación “*split face*” tiene mayor probabilidad de reportar mejor satisfacción con la terapia combinada pues realiza una autoevaluación del progreso en su misma persona, más aún si tienen conocimiento de la hemicara correspondiente a cada tratamiento. Esto conlleva a una alta probabilidad de sesgo en los estudios donde no se realizó cegamiento de los participantes con asignación “*split face*”. Por otro lado, solo el grupo con PRP y microagujas mostró mayor satisfacción del paciente de manera estadísticamente significativa; RR=1,64 (IC95% 1,07–2,54; $p<0,05$). El uso de PRP con LFC y láser érbio no tuvieron diferencias en la satisfacción del paciente respecto a aquellos con monoterapia (**Figura 4B**).

4.6 EVALUACIÓN DE SESGO DE PUBLICACIÓN

En la **Figura 5** mostramos el “*Funnel Plot*” con siete de las 14 publicaciones que incluimos para evaluar el sesgo de publicación. La figura es de carácter exploratorio y la realizamos con el metaanálisis que presentó mayor cantidad de estudios incorporados (mejoría clínica en escalas por cuartiles). Cada punto representa a un ensayo clínico incluido, el eje de las ordenadas corresponde a la precisión de cada estudio o error estándar, mientras que el de las abscisas corresponde al resultado de cada investigación. Por la poca cantidad de estudios no podemos determinar la simetría de la distribución en la figura(36).

5 DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos muestran que la terapia adyuvante con PRP para el tratamiento de las cicatrices atróficas post-acné tiene mayor eficacia en comparación con la monoterapia. Además, evidenciamos que el tratamiento combinado de PRP y microagujas fue el que tuvo un mayor efecto en términos de mejoría clínica y satisfacción del paciente al compararlo con el uso de PRP y láser fraccionado de CO₂ o láser de erbio. En relación con la seguridad, la evidencia sugiere una posible ventaja del uso de PRP. Siete artículos que analizamos mostraron que aquellos pacientes tratados con PRP como adyuvante tuvieron menor duración e intensidad de eritema o edema posterior a las sesiones de terapia y dos ensayos no encontraron diferencias entre la aparición de hiperpigmentación post-inflamatoria y erupción acneiforme. Si bien los resultados que obtuvimos evidencian una ventaja en el uso adyuvante del PRP, debemos resaltar que gran parte de los estudios primarios incluidos presentaron importantes limitaciones metodológicas.

La mejoría clínica que evidenciamos en los pacientes que reciben PRP puede deberse a sus múltiples factores potenciadores de reparación y regeneración celular(20). En primer lugar estas propiedades se deben a su gran cantidad de plaquetas y compuestos derivados; estudios proteómicos han demostrado que las plaquetas pueden contener más de 1500 agentes bioactivos basados en proteínas(51). Estos componentes son liberados desde los gránulos alfa de las plaquetas y entre ellos encontramos múltiples factores de crecimiento (FC), como el FC derivado de plaquetas, FC transformante β , FC hepatocítico, FC fibroblástico, FC endotelio vascular, FC epidérmico, FC endotelial derivado de plaquetas, FC de células epiteliales, FC similar a la insulina, factor de angiogénesis derivado de plaquetas, interleucina-1, fibrinógeno, fibronectina, y metaloproteinasas de la matrix(20,21,52). Además, dentro de los gránulos densos de las plaquetas se encuentran otras moléculas bioactivas como la serotonina, histamina, dopamina, calcio y adenosina; estos tienen la propiedad de aumentar la permeabilidad de la membrana y modular los procesos inflamatorios(53).

En segundo lugar, en el proceso de curación de las cicatrices post-acné, los múltiples factores de crecimiento que mencionamos participan en la quimiotaxis de células no diferenciadas a la matriz recién formada, desencadenándose la división celular(53–55). Además, se suprime la liberación normal de citoquinas con el fin de limitar el proceso inflamatorio, lo cual mejora la curación y regeneración de los tejidos. Por último, el nuevo crecimiento capilar acelera la epitelización en las cicatrices(53,55). Todo ello es repotenciado por la migración de fibroblastos dérmicos y al aumento de síntesis de elastina y colágeno tipo I (más abundante de la matrix extracelular), elementos que mantienen la suavidad y elasticidad de la piel(51,55).

La superioridad del uso de microagujas frente a la combinación con otras terapias se debería a que los mecanismos involucrados en su técnica de aplicación permiten la potenciación del PRP(56,57). Esta técnica es mínimamente invasiva, produce microlesiones en la arquitectura celular debajo del estrato córneo de la epidermis y rompe los antiguos haces de colágeno en la dermis superficial para que inicie un nuevo proceso de cicatrización(58,59). Este método facilita la entrada de compuestos activos a través de los microconductos, como por ejemplo la entrada del PRP tópico, lo que permitiría un efecto sinérgico mayor al ser combinados(57–59). Asimismo, los procesos biomoleculares generados por las microlesiones en el tejido son similares a las descritas previamente para el PRP. El microneedling estimula directamente la activación de plaquetas y la subsecuente liberación de varios factores de crecimiento, fibroblastos, colágeno y elastina(60). Uno de los FC más importantes en el proceso de la nueva cicatrización es el FC transformante β -3, el cual se asocia a la curación no inflamatoria de la herida al rastrearse inmunohistológicamente(61).

Por otro lado, si bien las técnicas de rejuvenecimiento cutáneo con láser son utilizadas ampliamente en la piel con cicatrices, la técnica con microagujas reporta mayor eficacia, seguridad y satisfacción del paciente(56,57,60). Las modalidades ablativas como el láser y la dermoabrasión generan eliminación y daño parcial de la epidermis para promover el crecimiento de piel nueva que reemplace el tejido cicatrizado o envejecido. Estas técnicas han demostrado que conllevan un mayor riesgo de fibrosis de la dermis papilar, cicatrización excesiva, tiempos de curación prolongados, aumento de la fotosensibilidad y pigmentación irregular de la piel(62). Otras técnicas con el uso de energía; como el láser

no ablativo, fraccionado o de luz pulsada intensa, implican aun el riesgo de lesiones térmicas y necrosis(63). Por último, el láser ablativo se limita, por lo general, al tratamiento de unidades cosméticas completas, mientras que las microagujas permiten tratar áreas discretas y de mayor dificultad en acceso(57,64).

En referencia con la eficacia del PRP, tres artículos y dos cartas al editor reportaron en sus metaanálisis mayor mejoría clínica en el grupo de terapia combinada con PRP, con diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo de monoterapia(28–30,65,66). Las investigaciones de *Long T et al.*, *Huang et al.*, y *Hsieh et al.*, realizaron la integración estadística con el uso de la escala de Goodman y Baron, y evidenciaron igualmente superioridad de la terapia adyuvante con PRP(29,30,66). Estos resultados son consistentes a los que hemos presentado en nuestra síntesis estadística a pesar de que el número de estudios que incluyeron fue menor. Además, en la revisión de *Huang et al.*, realizaron análisis por subgrupo de acuerdo al tipo de terapia combinada y expusieron que el tamaño del efecto del uso del PRP con microagujas es superior al del PRP con láser fraccionado de CO₂, lo cual comprobamos con nuestros resultados(66). Respecto a la satisfacción del paciente, tres metaanálisis reportaron diferencias significativas a favor del uso adyuvante del PRP, lo cual respalda nuestros hallazgos(28,65,66). Contrariamente, solo en la síntesis de *Long T et al.*, no evidenciaron diferencias entre ambos grupos de evaluación(29). Por último, el metaanálisis de *Chang et al.*, evaluó la duración de los efectos adversos y evidenció una menor duración en la desaparición de la costra al utilizar terapia adyuvante con PRP, mas no halló diferencias estadísticas en cuanto a eritema y edema(28). Asimismo, la publicación de *Hsieh et al.*, tampoco mostró diferencias significativas en la duración de eritema y edema entre los grupos de estudio(30). En discrepancia, nuestra síntesis cualitativa concluyó que el uso del PRP adyuvante podría ser igual o más seguro que la monoterapia. La ventaja de nuestro estudio yace principalmente en la inclusión de nueva evidencia publicada en los últimos dos años y en la agrupación de nuestros estudios primarios de acuerdo a la terapia combinada, tipo de asignación y escalas de medición utilizados.

Nuestra revisión presenta limitaciones. En primer lugar, respecto al sesgo de publicación, no pudimos evaluarlo con más objetividad con la elaboración del “*funnel plot*” debido a la cantidad de estudios incluidos; sin embargo, realizamos una búsqueda extensa, sensible y

sin restricciones de idioma en las bases de datos más relevantes y en fuentes de literatura gris oportunas. Asimismo, las investigaciones que seleccionamos reportaron resultados tanto a favor como en contra del PRP. En segundo lugar, en relación con el sesgo de selección definimos los criterios de inclusión y exclusión de manera detallada y objetiva con el fin de disminuir el riesgo de no incluir publicaciones potencialmente elegibles. Finalmente, la etapa de selección de estudios la llevamos a cabo de manera ciega e independiente por dos autores con la participación dirimente de un experto con el fin de disminuir todo potencial riesgo de selección. Otro aspecto importante a remarcar son las deficiencias en los ensayos primarios incluidos con variaciones en sus diseños y metodología. Las investigaciones utilizaron múltiples escalas y métodos de medición de desenlaces, en su mayoría sujetas a percepciones subjetivas del participante y del evaluador. Esto se traduce en la existencia de elevada heterogeneidad clínica entre ellos. Para contrarrestar esta limitación, realizamos la integración estadística y agrupamos los ensayos clínicos de acuerdo a las escalas de medición utilizadas en cada uno de ellos y usamos el modelo de efectos aleatorios para obtener una evaluación más acertada de la varianza intra e inter estudios(35). Asimismo, la mayoría de los artículos carecen de métodos apropiados para la aleatorización y el cegamiento de los participantes y el personal, lo cual podría influir en el tamaño del efecto encontrado por cada uno. Por último, las publicaciones que incorporamos tienen una población no representativa de nuestra región pues en su mayoría han sido realizados en India y Egipto.

La relevancia de los hallazgos obtenidos se sustenta en la exigencia actual por la implementación de esquemas terapéuticos eficaces, seguros y con beneficios a largo plazo para los pacientes con cicatrices atróficas post-acné. En las actuales recomendaciones brindadas por diversas sociedades dermatológicas no contemplan el tratamiento de las cicatrices post-acné y tampoco mencionan las ventajas del uso del plasma rico en plaquetas como terapia adyuvante(12,67,68). La evidencia de la superioridad del PRP frente a otros esquemas ya utilizados contribuye a que en la práctica clínica sea considerado como una alternativa más favorable. Finalmente, consideramos de suma relevancia que sean realizados nuevos ensayos clínicos aleatorizados controlados, en los que se incluyan mayor cantidad de participantes, se estandaricen los protocolos para la aplicación de la terapia con PRP y se uniformicen las escalas de medición de desenlaces donde se utilicen métodos objetivos de evaluación.

6 CONCLUSIÓN

Nuestros hallazgos muestran que en el tratamiento de las cicatrices atróficas post-acné, el uso de PRP como terapia adyuvante es más eficaz y seguro que el recibir monoterapia. Asimismo, la combinación de PRP con microagujas presenta mayor eficacia que con láser de CO₂ y láser de erbio. La aparición, duración e intensidad de efectos adversos es igual o menor con el uso del PRP como terapia adyuvante en comparación con recibir monoterapia. Si bien los resultados obtenidos evidencian una ventaja en el uso adyuvante del PRP, debemos resaltar que la mayoría de estudios primarios incluidos presentaron importantes limitaciones metodológicas. Son necesarios nuevos ensayos clínicos aleatorizados controlados, con mayor tamaño de muestra, con protocolos estandarizados de uso del PRP y con escalas uniformes de medición de desenlaces.

7 CONFLICTOS DE INTERÉS Y FINANCIAMIENTO

Los autores declaramos que realizamos la investigación en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses. El presente trabajo de investigación fue autofinanciado.

8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:893080.
2. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne Scarring-Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2017 Sep;10(9):12–23.
3. Marson JW, Baldwin HE. New Concepts, Concerns, and Creations in Acne. *Dermatol Clin*. 2019 Jan;37(1):1–9.
4. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015 Jul;172 Suppl 1:3–12.
5. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*. 2014 Jun;134(6):1527–34.
6. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther*. 2016;7:13–25.
7. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jan;58(1):56–9.
8. Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, Chaudhari S, Natsuaki MN. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb 20;
9. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol*. 1994 Jul;19(4):303–8.
10. Ngaage M, Agius M. The Psychology of Scars: A Mini-Review. *Psychiatr Danub*. 2018 Nov;30(Suppl 7):633–8.

11. Ramrakha S, Fergusson DM, Horwood LJ, Dalgard F, Ambler A, Kokaua J, et al. Cumulative mental health consequences of acne: 23-year follow-up in a general population birth cohort study. *Br J Dermatol*. 2016 Nov;175(5):1079–81.
12. Zaenglein AL. Acne Vulgaris. *N Engl J Med*. 2018 Oct 4;379(14):1343–52.
13. Vilar GN, Santos LA dos, Sobral Filho JF. Quality of life, self-esteem and psychosocial factors in adolescents with acne vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2015 Oct;90(5):622–9.
14. Hazarika N, Archana M. The Psychosocial Impact of Acne Vulgaris. *Indian J Dermatol*. 2016 Oct;61(5):515–20.
15. Zaleski-Larsen LA, Fabi SG, McGraw T, Taylor M. Acne Scar Treatment: A Multimodality Approach Tailored to Scar Type. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2016 May;42 Suppl 2:S139–49.
16. Abdel Hay R, Shalaby K, Zaher H, Hafez V, Chi C-C, Dimitri S, et al. Interventions for acne scars. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 3;4(4):CD011946.
17. Kravvas G, Al-Niaimi F. A systematic review of treatments for acne scarring. Part 2: Energy-based techniques. *Scars Burns Heal*. 2018 Dec;4:2059513118793420.
18. Kravvas G, Al-Niaimi F. A systematic review of treatments for acne scarring. Part 1: Non-energy-based techniques. *Scars Burns Heal*. 2017 Dec;3:2059513117695312.
19. Alser OH, Goutos I. The evidence behind the use of platelet-rich plasma (PRP) in scar management: a literature review. *Scars Burns Heal*. 2018 Nov 18;4:2059513118808773–2059513118808773.
20. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord*. 2018 Jan;4(1):18–24.
21. Rodríguez Flores J, Palomar Gallego MA, Torres García-Denche J. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Rev Española de Cirugía Oral Maxilofacial*. 2012;34:8–17.
22. Leo MS, Kumar AS, Kirit R, Konathan R, Sivamani RK. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *J Cosmet Dermatol*. 2015 Dec;14(4):315–23.

23. Loesch MM, Somani A-K, Kingsley MM, Travers JB, Spandau DF. Skin resurfacing procedures: new and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:231–41.
24. Conde Montero E, Fernández Santos ME, Suárez Fernández R. Platelet-rich plasma: applications in dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. 2015 Mar;106(2):104–11.
25. Kim DH, Je YJ, Kim CD, Lee YH, Seo YJ, Lee JH, et al. Can Platelet-rich Plasma Be Used for Skin Rejuvenation? Evaluation of Effects of Platelet-rich Plasma on Human Dermal Fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011 Nov;23(4):424–31.
26. Gupta AK, Versteeg SG, Rapaport J, Hausauer AK, Shear NH, Piguet V. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Field of Hair Restoration and Facial Aesthetics-A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cutan Med Surg*. 2019 Apr;23(2):185–203.
27. Hesseler MJ, Shyam N. Platelet-rich plasma and its utility in the treatment of acne scars: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1730–45.
28. Chang H-C, Sung C-W, Lin M-H. Efficacy of Autologous Platelet-Rich Plasma Combined With Ablative Fractional Carbon Dioxide Laser for Acne Scars: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthet Surg J*. 2019 Jun 21;39(7):NP279–87.
29. Long T, Gupta A, Ma S, Hsu S. Platelet-rich plasma in noninvasive procedures for atrophic acne scars: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Apr;19(4):836–44.
30. Hsieh T-S, Chiu W-K, Yang T-F, Wang H-J, Chen C. A Meta-analysis of the Evidence for Assisted Therapy with Platelet-Rich Plasma for Atrophic Acne Scars. *Aesthetic Plast Surg*. 2019 Dec;43(6):1615–23.
31. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
32. Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2006 Dec;32(12):1458–66.
33. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane; 2019. 639 p. (6.0).

34. von Hippel PT. The heterogeneity statistic $I(2)$ can be biased in small meta-analyses. *BMC Med Res Methodol*. 2015 Apr 14;15:35.
35. DerSimonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update. *Contemp Clin Trials*. 2007 Feb;28(2):105–14.
36. Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*. 2001 Oct;54(10):1046–55.
37. Ibrahim ZA, El-Ashmawy AA, Shora OA. Therapeutic effect of microneedling and autologous platelet-rich plasma in the treatment of atrophic scars: A randomized study. *J Cosmet Dermatol*. 2017 Sep;16(3):388–99.
38. Porwal S, Chahar YS, Singh PK. A Comparative Study of Combined Dermaroller and Platelet-Rich Plasma Versus Dermaroller Alone in Acne Scars and Assessment of Quality of Life Before and After Treatment. *Indian J Dermatol*. 2018;63(5):403–8.
39. Bhargava S, Kroumpouzou G, Varma K, Kumar U. Combination therapy using subcision, needling, and platelet-rich plasma in the management of grade 4 atrophic acne scars: A pilot study. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Aug;18(4):1092–7.
40. Abdel-Maguid EM, Awad SM, Hassan YS, El-Mokhtar MA, El-Deek HE, Mekkawy MM. Efficacy of stem cell-conditioned medium vs. platelet-rich plasma as an adjuvant to ablative fractional CO₂ laser resurfacing for atrophic post-acne scars: a split-face clinical trial. *J Dermatol Treat*. 2019 Jul 5;1–8.
41. El-Taieb MA, Ibrahim HM, Hegazy EM, Ibrahim AK, Gamal AM, Nada EA. Fractional Erbium-YAG Laser and Platelet-Rich Plasma as Single or Combined Treatment for Atrophic Acne Scars: A Randomized Clinical Trial. *Dermatol Ther*. 2019 Dec;9(4):707–17.
42. Lee JW, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. The efficacy of autologous platelet rich plasma combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for acne scars: a simultaneous split-face trial. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2011 Jul;37(7):931–8.
43. Faghihi G, Keyvan S, Asilian A, Nouraei S, Behfar S, Nilforoushzadeh MA. Efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with fractional ablative carbon dioxide

resurfacing laser in treatment of facial atrophic acne scars: A split-face randomized clinical trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(2):162–8.

44. Galal O, Tawfik AA, Abdalla N, Soliman M. Fractional CO₂ laser versus combined platelet-rich plasma and fractional CO₂ laser in treatment of acne scars: Image analysis system evaluation. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Dec;18(6):1665–71.

45. El-Domyati M, Abdel-Wahab H, Hossam A. Microneedling combined with platelet-rich plasma or trichloroacetic acid peeling for management of acne scarring: A split-face clinical and histologic comparison. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Feb;17(1):73–83.

46. Asif M, Kanodia S, Singh K. Combined autologous platelet-rich plasma with microneedling verses microneedling with distilled water in the treatment of atrophic acne scars: a concurrent split-face study. *J Cosmet Dermatol*. 2016 Dec;15(4):434–43.

47. Fabbrocini G, De Vita V, Pastore F, Panariello L, Fardella N, Sepulveres R, et al. Combined use of skin needling and platelet-rich plasma in acne scarring treatment. *Cosmet Dermatol*. 2011;24(4):177–83.

48. Ibrahim MK, Ibrahim SM, Salem AM. Skin microneedling plus platelet-rich plasma versus skin microneedling alone in the treatment of atrophic post acne scars: a split face comparative study. *J Dermatol Treat*. 2018 May;29(3):281–6.

49. B.R. K, C. R. Fractional CO₂ laser vs fractional CO₂ with topical platelet-rich plasma in the treatment of acne scars: A split-face comparison trial. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2017;10(3):136–44.

50. Abdel Aal AM, Ibrahim IM, Sami NA, Abdel Kareem IM. Evaluation of autologous platelet-rich plasma plus ablative carbon dioxide fractional laser in the treatment of acne scars. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol*. 2018;20(2):106–13.

51. Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. Vol. 28. United States; 2012.

52. Cho EB, Park GS, Park SS, Jang YJ, Kim KH, Kim KJ, et al. Effect of platelet-rich plasma on proliferation and migration in human dermal fibroblasts. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Aug;18(4):1105–12.

53. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med*. 2010 Mar;83(1):1–9.
54. Min S, Yoon JY, Park SY, Moon J, Kwon HH, Suh DH. Combination of platelet rich plasma in fractional carbon dioxide laser treatment increased clinical efficacy of for acne scar by enhancement of collagen production and modulation of laser-induced inflammation. *Lasers Surg Med*. 2018 Apr;50(4):302–10.
55. Kim S-A, Ryu H-W, Lee K-S, Cho J-W. Application of platelet-rich plasma accelerates the wound healing process in acute and chronic ulcers through rapid migration and upregulation of cyclin A and CDK4 in HaCaT cells. *Mol Med Rep*. 2013 Feb;7(2):476–80.
56. Zduńska K, Kołodziejczak A, Rotsztejn H. Is skin microneedling a good alternative method of various skin defects removal. *Dermatol Ther*. 2018 Nov;31(6):e12714.
57. Alster TS, Graham PM. Microneedling: A Review and Practical Guide. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2018 Mar;44(3):397–404.
58. McCrudden MTC, McAlister E, Courtenay AJ, González-Vázquez P, Singh TRR, Donnelly RF. Microneedle applications in improving skin appearance. *Exp Dermatol*. 2015 Aug;24(8):561–6.
59. Villani A, Annunziata MC, Luciano MA, Fabbrocini G. Skin needling for the treatment of acne scarring: a comprehensive review. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Jun 29;
60. Mujahid N, Shareef F, Maymone MBC, Vashi NA. Microneedling as a Treatment for Acne Scarring: A Systematic Review. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2020 Jan;46(1):86–92.
61. Aust MC, Reimers K, Kaplan HM, Stahl F, Repenning C, Scheper T, et al. Percutaneous collagen induction-regeneration in place of cicatrization? *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2011 Jan;64(1):97–107.
62. Ramaut L, Hoeksema H, Pirayesh A, Stillaert F, Monstrey S. Microneedling: Where do we stand now? A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2018 Jan;71(1):1–14.
63. Rinaldi F. Laser: a review. *Clin Dermatol*. 2008 Dec;26(6):590–601.

64. El-Domyati M, Barakat M, Awad S, Medhat W, El-Fakahany H, Farag H. Microneedling Therapy for Atrophic Acne Scars: An Objective Evaluation. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2015 Jul;8(7):36–42.
65. Chang H-C, Sung C-W, Lin M-H. Combination Therapy With Microneedling and Platelet-Rich Plasma for Acne Scarring: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2019 Aug 22;10.1097/DSS.0000000000002033.
66. Huang I-H, Huang Y-C. Comment on “Platelet-rich plasma and its utility in the treatment of acne scars: A systematic review.” *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jan;82(1):e29–32.
67. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016 Aug;30(8):1261–8.
68. Asai Y, Baibergenova A, Dutil M, Humphrey S, Hull P, Lynde C, et al. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. *CMAJ*. 2016;188(2):118–126.

TABLA 1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

Autor	País	Asignación	Participantes	Intervención	Comparación	Desenlaces de eficacia y escala	Desenlaces de seguridad	Seguimiento
Abdel-Maguid, E. et al. (2019)	Egipto	Individual	37 pacientes Mujeres: 24 Varones: 9 EM: $24,82 \pm 4,2$; $25,88 \pm 7,6$	16 pacientes PRP tópico + LFC 3 ss (c/ 4 sem)	17 pacientes Suero salino tópico + LFC 3ss (c/ 4 sem)	Mejoría clínica: Escala ECCA: <i>Echelle d'Evaluation Clinique des Cicatrices d'acné</i> y escala de grados por cuartiles Satisfacción del paciente: Escala de grados por cuartiles	Presencia o ausencia de efectos adversos Tiempo de duración de eritema, edema y formación de costra	3*
Bhargava, S. et al. (2019)	India	Individual	30 adultos Mujeres: 19 Varones: 11 EM: 27,1 y 28,2	15 pacientes PRP tópico + Subcisión + MA 3 ss (c/ 3 sem)	15 pacientes Subcisión + MA 3 ss (c/ 3 sem)	Mejoría clínica: Escala cualitativa de Goodman y Baron Satisfacción del paciente: Escala de grados por cuartiles	Tiempo de duración de eritema y edema	3*
El-Taieb, M. et al. (2019)	Egipto	Individual	75 adultos Mujeres: 48 Varones: 27 EM: $26,7 \pm 5,1$	25 pacientes 12 ss de PRP intradérmico (c/ 2sem) + 6 ss de laser de erbio (c/ 4 sem)	25 pacientes Láser de erbio 6 ss (c/ 4 sem)	Mejoría clínica: Escala cualitativa de Goodman y Baron, Escala de grados por cuartiles Satisfacción del paciente: Escala de grados por cuartiles	Presencia o ausencia de efectos adversos Intensidad de eritema con escala CEA	6*
Galal, O. et al. (2019)	Egipto	Split Face	30 adultos Mujeres: 21 Varones: 9 EM: $26,7 \pm 4,7$	30 pacientes PRP intradérmico + LFC 3 ss (c/ 4 sem)	30 pacientes LFC 3 ss (c/ 4 sem)	Mejoría clínica: Escala cuantitativa de Goodman y Baron, Comparación fotográfica "Antera Scoring System" - escala de grados por cuartiles Satisfacción del paciente: Escala de 3 puntos "Likert"	Tiempo de duración de eritema, edema y formación de costra	12*

Ahmed, A. et al. (2018)	Egipto	Split Face	30 adultos Mujeres: 12 Varones: 18 EM: 24,73 ± 3,67	30 pacientes PRP intradérmico + LFC 2 ss (c/ 4 sem)	30 pacientes LFC 2 ss (c/ 4 sem)	Mejoría clínica: Escala de grados por cuartiles de Tanzi y Alster Satisfacción del paciente: Escala de grados por cuartiles	Presencia o ausencia de efectos adversos Intensidad de eritema con escala CEA	6*
El-Domyati, M. et al. (2018)	Egipto	Split Face	24 adultos Mujeres: 18 Varones: 6 EM: 27,33 ± 4,05	8 pacientes PRP tópico + MA 6 ss (c/ 2 sem)	8 pacientes MA 6 ss(c/ 2 sem)	Mejoría clínica: Escala de grados por cuartiles Histometría (biopsia de piel)	N.R.	3*
Ibrahim, M. et al. (2018)	Egipto	Split Face	35 pacientes Mujeres: N.R. Varones: N.R. EM: 24,7 ± 6,8	35 pacientes PRP tópico + MA 4 ss (c/ 3 sem)	35 pacientes MA 4 ss (c/ 3 sem)	Mejoría clínica: Escala cualitativa de Goodman y Baron Satisfacción del paciente: Escala de grados por cuartiles	Tiempo de duración de eritema y edema	3*
Porwal, S. et al. (2018)	India	Individual	55 adultos Mujeres: 31 Varones: 24 EM: 26,01 ± 3,6	26 pacientes PRP intradérmico + MA 3 ss (c/ 4 sem)	26 pacientes MA 3 ss (c/ 4 sem)	Mejoría clínica: Escala cuantitativa de Goodman y Baron, VAS e Índice de calidad de vida dermatológico	Presencia o ausencia de efectos adversos	1*
Ibrahim, Z. et al. (2017)	Egipto	Individual	90 pacientes Mujeres: 46 Varones: 44 EM: 26,33 ± 6,08	18 pacientes 6 ss de PRP intradérmico (c/2 sem) + MA (c/ 4 sem)	18 pacientes MA 6 ss (c/ 4 sem)	Mejoría clínica: Escala cualitativa de Goodman y Baron y Escala de grados por cuartiles Satisfacción del paciente: Escala de 5 grados	Presencia o ausencia de efectos adversos Intensidad de eritema y dolor con escalas de 3 grados de severidad	3*

Kar, B. et al. (2017)	India	Split Face	30 adultos Mujeres: 10 Varones: 20 EM: 25,06 ± 4,44	30 pacientes PRP tópico + LFC 3 ss (c/ 4 sem)	30 pacientes LFC 3 ss (c/ 4 sem)	Mejoría clínica: Escala cuantitativa de Goodman y Baron y Cuestionario de evaluación visual de la cicatriz Satisfacción del paciente: Escala del 0-10	Intensidad de eritema, edema y dolor con escala EVA	1*
Asif, Mohd. et al. (2016)	India	Split Face	50 pacientes Mujeres: 25 Varones: 25 EM: 25,72	50 pacientes PRP intradérmico y tópico + MA 3 ss (c/ 4 sem)	50 pacientes Agua destilada intradérmica + MA 3 ss (c/ 4 sem)	Mejoría clínica: Escala visual análoga de 10 puntos (VAS) y Escala cualitativa y cuantitativa de Goodman y Baron Satisfacción del paciente: VAS	Presencia o ausencia de efectos adversos	3*
Faghihi, G. et al. (2016)	Irán	Split Face	16 adultos Mujeres: 12 Varones: 4 EM: 36,8	16 pacientes PRP intradérmico + LFC 2 ss (c/ 4 sem)	16 pacientes Suero salino intradérmico + LFC 2 ss (c/ 4 sem)	Mejoría clínica: Escala de grados por cuartiles Satisfacción del paciente: Escala de grados por cuartiles	Presencia o ausencia de efectos adversos Tiempo de duración de eritema y edema Intensidad de eritema y edema con escala EVA	4*
Fabbrocini, G. et al. (2011)	Italia	Split Face	12 adultos Mujeres: 7 Varones: 5 EM: 32.2	12 pacientes PRP tópico + MA 2 ss (c/ 8 sem)	12 pacientes MA 2 ss (c/ 8 sem)	Mejoría clínica: Escala de severidad de cicatrices post-acné de 10 puntos	Presencia o ausencia de efectos adversos Tiempo de duración de eritema y edema	8*

Lee, Jin Woong et al. (2011)	Korea	Split Face	14 adultos Mujeres: 4 Varones: 10 EM: 28.1	14 pacientes PRP intradérmico + LFC 2 ss (c/ 4 sem)	14 pacientes Suero salino normal + LFC 2 ss (c/ 4 sem)	Mejoría clínica: Escala de grados por cuartiles	Presencia o ausencia de efectos adversos Tiempo de duración de eritema y edema Intensidad de eritema y edema con escala de 4 grados de severidad y dispositivo de medición "Chromameter CR- 400"	4*
------------------------------------	-------	------------	--	--	--	---	--	-----------

PRP: Plasma rico en plaquetas, LFC: Láser fraccionado de CO2, MA: Microagujas ("Microneedling"), EM: Edad media, SS: sesiones, Sem: semanas, N.R: No reporta, CEA: Escala de Evaluación Clínica del Eritema, EVA: escala visual análoga de 10 puntos

* meses luego de última sesión de tratamiento

Conflictos de interés: ninguno

TABLA 2A. MEJORÍA CLÍNICA EN ESCALAS POR CUARTILES EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

Autor	Intervención	N	Frecuencia n (%)		<i>p</i>
			Mejora	No mejora	
Abdel (2019)	PRP + LFC	17	13 (83,3%)	4 (16,7%)	>0,05
	Suero salino + LFC	17	10 (58,9%)	7 (41,1%)	
El-Taieb (2019)	PRP + Láser Erbio	25	19 (76%)	6 (24%)	<0,001
	Láser Erbio	25	13 (52%)	12 (48%)	
Galal (2019)	PRP + LFC	30	21 (70%)	9 (30%)	<0,05
	LFC	30	9 (30%)	21 (70%)	
Ahmed (2018)	PRP + LFC	30	16 (53,3%)	14 (46,6%)	<0,001
	LFC	30	9 (30%)	21 (70%)	
El-Domyati (2018)	PRP + MA	8	4 (50%)	4 (50%)	=0,023
	MA	8	1 (12,5%)	7 (87,5%)	
Asif (2016)	PRP + MA	50	39 (78%)	11 (28%)	<0,001
	MA	50	15 (25%)	35 (35%)	
Faghihi (2016)	PRP + LFC	16	5 (31,2%)	11 (68,8%)	=0,23
	Suero salino + LFC	16	5 (31,2%)	11 (68,8%)	

PRP: Plasma rico en plaquetas, LFC: Láser fraccionado de CO2, MA: Microagujas ("Microneedling"), N: Número de participantes, $p < 0,05$: diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

TABLA 2B. MEJORÍA CLÍNICA EN ESCALA CUALITATIVA DE GOODMAN Y BARÓN EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

Autor	Intervención	N	Frecuencia n (%)		<i>p</i>
			Mejora	No mejora	
Bhargava (2019)	PRP + SB+ MA MA	15	5 (33,3%)	10 (66,7%)	=0,129
		15	2 (13,3%)	13 (86,7%)	
Ibrahim Z (2017)	PRP + MA MA	18	14 (77,7%)	4 (22,3%)	<0,05
		18	0 (0%)	18 (100%)	
Asif (2016)	PRP + MA MA	50	20 (40%)	30 (60%)	<0,05
		50	5 (10%)	45 (90%)	

PRP: Plasma rico en plaquetas, LFC: Láser fraccionado de CO₂, MA: Microagujas ("Microneedling"), SB: Subcisión, $p < 0,05$: diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

TABLA 2C. MEJORÍA CLÍNICA EN ESCALA CUANTITATIVA DE GOODMAN Y BARÓN EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

Autor	Intervención	N	Media y desviación estándar m(ds)		<i>p</i>	<i>P</i>
			Antes	Después		
Galal (2019)	PRP + LFC	30	5,7 (5,5)	2,2 (2,4)	<0,001	<0,001
	LFC	30	5,7 (5,5)	3,3 (2,8)	<0,001	
Porwal (2018)	PRP + MA	26	44,38 (6,59)	18,58 (4,12)	<0,01	<0,005
	MA	26	43,69 (6,45)	23,58 (5,71)	<0,01	
Kar (2017)	PRP + LFC	30	11,93 (8,004)	7,33 (5,68)	<0,001	=0,289
	LFC	30	13,16 (6,87)	8,66 (5,37)	<0,001	
Asif (2016)	PRP + MA	50	19,24	7,08	<0,001	<0,001
	MA	50	19,24	10,42	<0,001	

PRP: Plasma rico en plaquetas, LFC: Láser fraccionado de CO₂, MA: Microagujas ("Microneedling"), SB: Subcisión, $p < 0,05$: diferencia estadísticamente significativa en grupo individual, $P < 0,05$: diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

TABLA 2D. MEJORÍA CLÍNICA SEGÚN OTRAS ESCALAS EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

Autor	Intervención	Escala	N	Media y desviación estándar m(ds)		p
				Antes	Después	
Abdel (2019)	PRP + LFC Suero salino + LFC	ECCA	17	115,3(6,4)	85,36 (6,8)	<0,05
			17	94,12(5,0)	80,94 (4,7)	
Fabbrocini (2011)	PRP + MA MA	E.S. 10p	16	7,5 (1,24)	4 (1,12)	<0,05
			16	7,5 (1,24)	4,9 (1,24)	

PRP: Plasma rico en plaquetas, LFC: Láser fraccionado de CO₂, MA: Microagujas ("Microneedling"), ECCA: Echelle d'Evaluation Clinique des Cicatrices d'acné, E.S. 10p: Escala de severidad de 10 puntos, p<0,05: diferencia estadísticamente significativa en grupo individual.

TABLA 3A. SATISFACCIÓN DEL PACIENTE SEGÚN ESCALAS POR CUARTILES EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

Autor	Intervención	Frecuencia n (%)		<i>p</i>
		Satisfecho	No satisfecho	
Abdel (2019)	PRP + LFC Suero salino + LFC	13 (81,3%) 10 (58,8%)	3 (18,7%) 7 (41,2%)	>0,05
Bhargava (2019)	PRP + MA MA	12 (80%) 5 (33,4%)	3(20%) 10 (66,6%)	=0,025
El-Taieb (2019)	PRP + Láser Erbio Láser Erbio	18 (72%) 15 (60%)	7 (28%) 10 (40%)	=0,005
Galal (2019)	PRP + LFC LFC	25 (85%) 19 (63,3%)	5 (15%) 11 (36,7%)	>0,05
Ahmed (2018)	PRP + LFC LFC	16 (53,3%) 6 (20%)	14 (43,6%) 24 (80%)	<0,001
Ibrahim M (2018)	PRP + MA MA	25 (71,3%) 22 (62,7%)	10 (28,7%) 13 (37,3%)	=0,73
Asif (2016)	PRP + MA MA	39 (78%) 16 (32%)	11 (28%) 34 (68%)	<0,001
Faghihi (2016)	PRP + LFC Suero salino + LFC	9 (56,2%) 7 (43,8%)	7 (43,8%) 9 (56,2%)	=0,12

PRP: Plasma rico en plaquetas, LFC: Láser fraccionado de CO₂, MA: Microagujas ("Microneedling"), p<0,05: diferencia estadísticamente significativa en grupo individual.

TABLA 4A. EFECTOS ADVERSOS EN MEDIAS Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE DÍAS DE DURACIÓN EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

Autor	Intervención	Eritema	<i>p</i>	Edema	<i>p</i>
Abdel (2019)	PRP + LFC	3,13 (0,3)	p>0,05	0,9 (0,3)	>0,05
	Suero salino + LFC	2,8 (0,2)		1,06 (0,3)	
Ibrahim M (2018)	PRP + MA	4,3 (1,05)	p<0,001	1,9	<0,001
	MA	6,2 (1,7)		3,3	
Faghihi (2016)	PRP + LFC	4,9 (3,1)	p=0,06	6,3 (2,6)	=0,12
	Suero salino + LFC	4,1 (2,9)		5,1 (1,5)	
Lee (2011)	PRP + LFC	8,67 (2,0)	p=0,047	6,1 (1,1)	=0,04
	Suero salino + LFC	10,4 (2,7)		7,1 (1,5)	

PRP: Plasma rico en plaquetas, LFC: Láser fraccionado de CO2, MA: Microagujas ("Microneedling"), p<0,05: diferencia estadísticamente significativa.

TABLA 4B. INTENSIDAD DEL ERITEMA CON ESCALA DE EVALUACIÓN CLÍNICA (CEA) EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

Autor	Intervención	N	Eritema				p
			Claro	Casi claro	Leve	Moderado	
Ahmed (2018)	PRP + LFC	25	8 (32%)	15 (60%)	2 (8%)	0 (0%)	=0,323
	LFC	25	10 (40%)	15 (60%)	0 (0%)	0 (0%)	
El-Taieb (2019)	PRP + L. Erbío	30	7 (23,3%)	9 (30%)	14 (46,7%)	0 (0%)	=0,0052
	Láser Erbío	30	3 (10%)	3 (10%)	24 (80%)		

PRP: Plasma rico en plaquetas, LFC: Láser fraccionado de CO₂, p<0,05: diferencia estadísticamente significativa.

FIGURA 1. Diagrama de Flujo de selección de estudios - PRISMA

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Abdel-Maguid 2019	?	+	?	+	+	+
Ahmed 2018	+	+	+	+	+	+
Asif 2016	+	+	?	+	+	+
Bhargava 2019	?	+	+	+	+	+
El-Domyati 2018	?	+	+	+	+	+
El-Taib 2019	+	+	+	+	+	+
Fabbrocini 2011	+	+	+	?	+	+
Faghihi 2016	?	+	?	+	+	+
Galal 2019	+	+	+	?	+	+
Ibrahim,M 2018	+	+	+	+	+	+
Ibrahim, Z 2017	?	+	+	?	+	+
Kar 2017	+	+	+	+	+	+
Lee 2011	?	+	?	+	+	+
Porwal 2018	?	+	+	?	+	+

FIGURA 2. Evaluación de riesgo de sesgo según dominios de la herramienta Cochrane

FIGURA 3A. Metaanálisis: Mejoría clínica y análisis por subgrupo de acuerdo con el tipo de asignación.

FIGURA 3B. Metaanálisis: Mejoría clínica y análisis por subgrupo de acuerdo con el tipo de terapia combinada.

FIGURA 3C. Metaanálisis: Mejoría clínica según escala cualitativa de Goodman y Baron y análisis por subgrupo de acuerdo con el tipo de asignación

FIGURA 4A. Metaanálisis: Satisfacción del paciente y análisis por subgrupo por tipo de asignación.

FIGURA 4B. Metaanálisis: Satisfacción del paciente y análisis por subgrupo por tipo de terapia combinada

FIGURA 5. *Funnel plot* para eficacia en escalas de grados por cuartiles.

9 ANEXOS

9.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA PUBMED - MEDLINE

TÉRMINOS	#
Acne Vulgaris[Mesh] OR Acne[Mesh] OR Acne Conglobata[Mesh] OR Acne Conglobatas[Mesh] OR Conglobata, Acne[Mesh] OR Conglobatas, Acne[Mesh] OR Acneiform Eruptions[Mesh] OR Acneiform Eruption[Mesh] OR Eruption, Acneiform[Mesh] OR Eruptions, Acneiform[Mesh] OR “Acne Vulgaris”[TIAB] OR “Acne”[TIAB] OR “Acne Conglobata”[TIAB] OR “Acne Conglobatas”[TIAB] OR “Acneiform Eruptions”[TIAB] OR “Acneiform Eruption”[TIAB] OR “Acne juvenilis” [TIAB] OR “Common juvenile acne” [TIAB] OR “Juvenile acne” [TIAB] OR “Acne Vulgaris”[OT] OR “Acne”[OT] OR “Acne Conglobata”[OT] OR “Acne Conglobatas”[OT] OR “Acneiform Eruptions”[OT] OR “Acneiform Eruption”[OT] OR “Acne juvenilis” [OT] OR “Common juvenile acne” [OT] OR “Juvenile acne” [OT]	1
“Acne scar*”[TIAB] OR “Acne scarring”[TIAB] OR “Acne scar*”[OT] OR “Acne scarring”[OT]	2
Cicatrix[Mesh] OR Scar[Mesh] OR Scars[Mesh] OR Cicatrization[Mesh] OR Scarring[Mesh] OR Cicatrix, Hypertrophic[Mesh] OR Cicatrices, Hypertrophic[Mesh] OR Hypertrophic Cicatrices[Mesh] OR Hypertrophic Cicatrix[Mesh] OR Scars, Hypertrophic[Mesh] OR Hypertrophic Scar[Mesh] OR Hypertrophic Scars[Mesh] OR Scar, Hypertrophic[Mesh] OR Keloid[Mesh] OR Keloids[Mesh] OR Granulation Tissue[Mesh] OR Granulation Tissues[Mesh] OR Tissue, Granulation[Mesh] OR Tissues, Granulation[Mesh] OR “Cicatrix”[TIAB] OR “Scar”[TIAB] OR “Scars”[TIAB] OR “Cicatrization”[TIAB] OR “Scarring”[TIAB] OR “Hypertrophic Cicatrices”[TIAB] OR “Hypertrophic Cicatrix”[TIAB] OR “Hypertrophic Scar”[TIAB] OR “Hypertrophic Scars”[TIAB] OR “Keloid”[TIAB] OR “Keloids”[TIAB] OR “Granulation Tissue”[TIAB] OR “Granulation Tissues”[TIAB] OR “Radiation scar”[TIAB] OR “Application site	3

scar"[TIAB] OR "Burn scar"[TIAB] OR "Injection site scar"[TIAB] OR "Scar formation"[TIAB] OR "Skin scar"[TIAB] OR "Tissue adhesion"[TIAB] OR "Cicatrix"[OT] OR "Scar"[OT] OR "Scars"[OT] OR "Cicatrization"[OT] OR "Scarring"[OT] OR "Hypertrophic Cicatrices"[OT] OR "Hypertrophic Cicatrix"[OT] OR "Hypertrophic Scar"[OT] OR "Hypertrophic Scars"[OT] OR "Keloid"[OT] OR "Keloids"[OT] OR "Granulation Tissue"[OT] OR "Granulation Tissues"[OT] OR "Radiation scar"[OT] OR "Application site scar"[OT] OR "Burn scar"[OT] OR "Injection site scar"[OT] OR "Scar formation"[OT] OR "Skin scar"[OT] OR "Tissue adhesion"[OT]	
#1 AND #3	4
Platelet-Rich Plasma[Mesh] OR Plasma, Platelet-Rich[Mesh] OR Platelet Rich Plasma[Mesh] OR Blood Platelets[Mesh] OR Blood Platelet[Mesh] OR Platelet, Blood[Mesh] OR Platelets, Blood[Mesh] OR Thrombocytes[Mesh] OR Thrombocyte[Mesh] OR Platelets[Mesh] OR Platelet[Mesh] OR Plasma[Mesh] OR Plasmas[Mesh] OR Blood Plasma[Mesh] OR Blood Plasmas[Mesh] OR Plasma, Blood[Mesh] OR Plasmas, Blood[Mesh] OR Fresh Frozen Plasma[Mesh] OR Fresh Frozen Plasmas[Mesh] OR Frozen Plasma, Fresh[Mesh] OR Frozen Plasmas, Fresh[Mesh] OR Plasma, Fresh Frozen[Mesh] OR Plasmas, Fresh Frozen[Mesh] OR Plasma Skin Regeneration[Mesh] OR Plasma Skin Regenerations[Mesh] OR Regeneration, Plasma Skin[Mesh] OR Regenerations, Plasma Skin[Mesh] OR Skin Regeneration, Plasma[Mesh] OR Skin Regenerations, Plasma[Mesh] OR Plasma Skin Resurfacing[Mesh] OR Plasma Skin Resurfacings[Mesh] OR Resurfacing, Plasma Skin[Mesh] OR Resurfacings, Plasma Skin[Mesh] OR Skin Resurfacing, Plasma[Mesh] OR Skin Resurfacings, Plasma[Mesh] OR Plasma Skin Rejuvenation[Mesh] OR Plasma Skin Rejuvenations[Mesh] OR Rejuvenation, Plasma Skin[Mesh] OR Rejuvenations, Plasma Skin[Mesh] OR Skin Rejuvenation, Plasma[Mesh] OR Skin Rejuvenations, Plasma[Mesh] OR "Platelet-Rich Plasma"[TIAB] OR "Platelet Rich Plasma"[TIAB] OR "Blood Platelets"[TIAB] OR "Blood Platelet"[TIAB] OR "Thrombocytes"[TIAB] OR "Thrombocyte"[TIAB] OR "Platelets"[TIAB] OR "Platelet"[TIAB] OR "Plasma"[TIAB] OR "Plasmas"[TIAB] OR "Blood Plasma"[TIAB] OR "Blood Plasmas"[TIAB] OR "Fresh Frozen Plasma"[TIAB] OR "Fresh Frozen Plasmas"[TIAB] OR "Plasma Skin Regeneration"[TIAB] OR "Plasma Skin	5

<p>Regenerations”[TIAB] OR “Plasma Skin Resurfacing”[TIAB] OR “Plasma Skin Resurfacings”[TIAB] OR “Plasma Skin Rejuvenation”[TIAB] OR “Plasma Skin Rejuvenations”[TIAB] OR “Thrombocyte rich plasma”[TIAB] OR “Platelet-rich plasma cell”[TIAB] OR “Platelet rich plasma cell”[TIAB] OR “Platelet-Rich Plasma”[OT] OR “Platelet Rich Plasma”[OT] OR “Blood Platelets”[OT] OR “Blood Platelet”[OT] OR “Thrombocytes”[OT] OR “Thrombocyte”[OT] OR “Platelets”[OT] OR “Platelet”[OT] OR “Plasma”[OT] OR “Plasmas”[OT] OR “Blood Plasma”[OT] OR “Blood Plasmas”[OT] OR “Fresh Frozen Plasma”[OT] OR “Fresh Frozen Plasmas”[OT] OR “Plasma Skin Regeneration”[OT] OR “Plasma Skin Regenerations”[OT] OR “Plasma Skin Resurfacing”[OT] OR “Plasma Skin Resurfacings”[OT] OR “Plasma Skin Rejuvenation”[OT] OR “Plasma Skin Rejuvenations”[OT] OR “Thrombocyte rich plasma”[OT] OR “Platelet-rich plasma cell”[OT] OR “Platelet rich plasma cell”[OT]</p>	
#4 AND #5	6
#2 AND #5	7
#6 OR #7	8

9.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA WEB OF SCIENCE (WOS)

TÉRMINOS	#
TS=(“Acne Vulgaris” OR Acne OR “Acne Conglobata” OR “Acne Conglobatas” OR “Acneiform Eruptions” OR “Acneiform Eruption” OR “Acne juvenilis” OR “Common juvenile acne” OR “Juvenile acne”)	1
TS=(“Acne scar*” OR “Acne scarring”)	2
TS=(Cicatrix OR Scar* OR Scars OR Cicatrization OR Scarring OR “Hypertrophic Cicatrices” OR “Hypertrophic Cicatrix” OR “Hypertrophic Scar” OR “Hypertrophic Scars” OR Keloid OR Keloids OR “Granulation Tissue” OR “Granulation Tissues” OR “Radiation scar” OR “Application site scar” OR “Burn scar” OR “Injection site scar” OR “Scar formation” OR “Skin scar” OR “Tissue adhesion”)	3
#1 AND #3	4
TS=(“Platelet-Rich Plasma” OR “Platelet Rich Plasma” OR “Blood Platelets” OR “Blood Platelet” OR Thrombocytes OR Thrombocyte OR Platelets OR Platelet OR Plasma OR Plasmas OR “Blood Plasma” OR “Blood Plasmas” OR “Fresh Frozen Plasma” OR “Fresh Frozen Plasmas” OR “Plasma Skin Regeneration” OR “Plasma Skin Regenerations” OR “Plasma Skin Resurfacing” OR “Plasma Skin Resurfacings” OR “Plasma Skin Rejuvenation” OR “Plasma Skin Rejuvenations” OR “Thrombocyte rich plasma” OR “Platelet-rich plasma cell” OR “Platelet rich plasma cell”)	5
#4 AND #5	6
#2 AND #5	7
#6 OR #7	8

9.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA WEB OF SCIENCE - MEDLINE

TÉRMINOS	#
MH=("Acne Vulgaris" OR Acne OR "Acne Conglobata" OR "Acne Conglobatas" OR "Conglobata, Acne" OR "Conglobatas, Acne" OR "Acneiform Eruptions" OR "Acneiform Eruption" OR "Eruption, Acneiform" OR "Eruptions, Acneiform") OR TS=("Acne Vulgaris" OR Acne OR "Acne Conglobata" OR "Acne Conglobatas" OR "Acneiform Eruptions" OR "Acneiform Eruption" OR "Acne juvenilis" OR "Common juvenile acne" OR "Juvenile acne")	1
MH=(Acne Keloid) OR TS=("Acne scar*" OR "Acne scarring" OR "Acne Keloid*")	2
MH=(Cicatrix OR Scar OR Scars OR Cicatrization OR Scarring OR "Cicatrix, Hypertrophic" OR "Cicatrices, Hypertrophic" OR "Hypertrophic Cicatrices" OR "Hypertrophic Cicatrix" OR "Scars, Hypertrophic" OR "Hypertrophic Scar" OR "Hypertrophic Scars" OR "Scar, Hypertrophic" OR Keloid OR Keloids OR "Granulation Tissue" OR "Granulation Tissues" OR "Tissue, Granulation" OR "Tissues, Granulation") OR TS=(Cicatrix OR Scar OR Scars OR Cicatrization OR Scarring OR "Hypertrophic Cicatrices" OR "Hypertrophic Cicatrix" OR "Hypertrophic Scar" OR "Hypertrophic Scars" OR Keloid OR Keloids OR "Granulation Tissue" OR "Granulation Tissues" OR "Radiation scar" OR "Application site scar" OR "Burn scar" OR "Injection site scar" OR "Scar formation" OR "Skin scar" OR "Tissue adhesion")	3
#1 AND #3	4
MH=("Platelet-Rich Plasma" OR "Plasma, Platelet-Rich" OR "Platelet Rich Plasma" OR "Blood Platelets" OR "Blood Platelet" OR "Platelet, Blood" OR "Platelets, Blood" OR Thrombocytes OR Thrombocyte OR Platelets OR Platelet OR Plasma OR Plasmas OR "Blood Plasma" OR "Blood Plasmas" OR "Plasma, Blood" OR "Plasmas, Blood" OR "Fresh Frozen Plasma" OR "Fresh Frozen Plasmas" OR "Frozen Plasma, Fresh" OR "Frozen Plasmas, Fresh" OR "Plasma, Fresh Frozen" OR "Plasmas, Fresh Frozen" OR "Plasma Skin Regeneration" OR "Plasma Skin Regenerations" OR "Regeneration, Plasma Skin" OR "Regenerations, Plasma Skin" OR "Skin Regeneration, Plasma" OR "Skin Regenerations, Plasma" OR "Plasma Skin Resurfacing" OR "Plasma Skin Resurfacings" OR "Resurfacing, Plasma Skin" OR "Resurfacings, Plasma Skin" OR "Skin Resurfacing, Plasma" OR "Skin Resurfacings, Plasma" OR "Plasma Skin Rejuvenation" OR "Plasma Skin Rejuvenations" OR "Rejuvenation, Plasma Skin" OR "Rejuvenations, Plasma Skin" OR "Skin Rejuvenation, Plasma" OR "Skin Rejuvenations, Plasma") OR TS=("Platelet-Rich Plasma" OR "Platelet	5

Rich Plasma" OR "Blood Platelets" OR "Blood Platelet" OR Thrombocytes OR Thrombocyte OR Platelets OR Platelet OR Plasma OR Plasmas OR "Blood Plasma" OR "Blood Plasmas" OR "Fresh Frozen Plasma" OR "Fresh Frozen Plasmas" OR "Plasma Skin Regeneration" OR "Plasma Skin Regenerations" OR "Plasma Skin Resurfacing" OR "Plasma Skin Resurfacings" OR "Plasma Skin Rejuvenation" OR "Plasma Skin Rejuvenations" OR "Thrombocyte rich plasma" OR "Platelet-rich plasma cell" OR "Platelet rich plasma cell")	
#4 AND #5	6
#2 AND #5	7
#6 OR #7	8

9.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA EMBASE

TÉRMINOS	#
'acne vulgaris'/exp OR 'acne vulgaris'	1
'acne vulgaris-induced':de,ab,ti OR 'acne vulgaris':de OR 'acne juvenilis':tn,ti,ab OR 'acne vulgaris':tn,ti,ab OR 'common juvenile acne':tn,ti,ab OR 'juvenile acne':tn,ti,ab	2
'acne':de,ab,ti OR 'acne conglobata':de,ab,ti OR 'acne conglobatas':de,ab,ti OR 'conglobata, acne':de,ab,ti OR 'conglobatas, acne':de,ab,ti OR 'acne keloid':de,ab,ti OR 'acne keloids':de,ab,ti OR 'acneiform eruptions':de,ab,ti OR 'acneiform eruption':de,ab,ti OR 'eruption, acneiform':de,ab,ti OR 'eruptions, acneiform':de,ab,ti	3
'acne'/exp OR 'acne conglobata'/exp OR 'acne keloid'/exp OR 'acneiform eruptions'/exp OR 'acneiform eruption'/exp OR 'acne' OR 'acne conglobata' OR 'acne conglobatas' OR 'conglobata, acne' OR 'conglobatas, acne' OR 'acne keloid' OR 'acne keloids' OR 'acneiform eruptions' OR 'acneiform eruption' OR 'eruption, acneiform' OR 'eruptions, acneiform'	4
'plasma skin regeneration'/exp OR 'plasma skin regeneration'	5
'plasma skin regeneration-induced':de,ab,ti OR 'plasma skin regeneration':de OR 'plasma skin regeneration':tn,ti,ab	6
'thrombocyte rich plasma'/exp OR 'thrombocyte rich plasma'	7
'thrombocyte rich plasma-induced':de,ab,ti OR 'thrombocyte rich plasma':de OR 'platelet rich plasma':tn,ti,ab OR 'platelet-rich plasma':tn,ti,ab OR 'thrombocyte rich plasma':tn,ti,ab	8
'platelet-rich plasma cell'/exp OR 'platelet-rich plasma cell'	9
'platelet-rich plasma cell-induced':de,ab,ti OR 'platelet-rich plasma cell':de OR 'prp':tn,ti,ab OR 'platelet rich plasma cell':tn,ti,ab OR 'platelet-rich plasma cell':tn,ti,ab	10
'plasma, platelet-rich':de,ab,ti OR 'blood platelets':de,ab,ti OR 'blood platelet':de,ab,ti OR 'platelet, blood':de,ab,ti OR 'platelets, blood':de,ab,ti OR 'thrombocytes':de,ab,ti OR 'thrombocyte':de,ab,ti OR 'platelets':de,ab,ti OR 'platelet':de,ab,ti OR 'plasma':de,ab,ti OR 'plasmas':de,ab,ti OR 'blood	11

plasma':de,ab,ti OR 'blood plasmas':de,ab,ti OR 'plasma, blood':de,ab,ti OR 'plasmas, blood':de,ab,ti OR 'fresh frozen plasma':de,ab,ti OR 'fresh frozen plasmas':de,ab,ti OR 'frozen plasma, fresh':de,ab,ti OR 'frozen plasmas, fresh':de,ab,ti OR 'plasma, fresh frozen':de,ab,ti OR 'plasmas, fresh frozen':de,ab,ti OR 'plasma skin resurfacing':de,ab,ti OR 'plasma skin resurfacings':de,ab,ti OR 'resurfacing, plasma skin':de,ab,ti OR 'resurfacings, plasma skin':de,ab,ti OR 'skin resurfacing, plasma':de,ab,ti OR 'skin resurfacings, plasma':de,ab,ti OR 'plasma skin rejuvenation':de,ab,ti OR 'plasma skin rejuvenations':de,ab,ti OR 'rejuvenation, plasma skin':de,ab,ti OR 'rejuvenations, plasma skin':de,ab,ti OR 'skin rejuvenation, plasma':de,ab,ti OR 'skin rejuvenations, plasma':de,ab,ti	
'blood platelets'/exp OR 'blood platelet'/exp OR 'thrombocyte'/exp OR 'platelet'/exp OR 'plasma'/exp OR 'blood plasma'/exp OR 'plasma, blood'/exp OR 'fresh frozen plasma'/exp OR 'plasma, fresh frozen'/exp OR 'plasma, platelet-rich' OR 'blood platelets' OR 'blood platelet' OR 'platelet, blood' OR 'platelets, blood' OR 'thrombocytes' OR 'thrombocyte' OR 'platelets' OR 'platelet' OR 'plasma' OR 'plasmas' OR 'blood plasma' OR 'blood plasmas' OR 'plasma, blood' OR 'plasmas, blood' OR 'fresh frozen plasma' OR 'fresh frozen plasmas' OR 'frozen plasma, fresh' OR 'frozen plasmas, fresh' OR 'plasma, fresh frozen' OR 'plasmas, fresh frozen' OR 'plasma skin resurfacing' OR 'plasma skin resurfacings' OR 'resurfacing, plasma skin' OR 'resurfacings, plasma skin' OR 'skin resurfacing, plasma' OR 'skin resurfacings, plasma' OR 'plasma skin rejuvenation' OR 'plasma skin rejuvenations' OR 'rejuvenation, plasma skin' OR 'rejuvenations, plasma skin' OR 'skin rejuvenation, plasma' OR 'skin rejuvenations, plasma'	12
'acne scar'/exp OR 'acne scar'	13
'acne scar-induced':de,ab,ti OR 'acne scar':de	14
'acne scarring'/exp OR 'acne scarring'	15
'acne scarring-induced':de,ab,ti OR 'acne scarring':de	16
'acne scar*':de,ab,ti	17
'acne scar*'	18
'scar-induced':de,ab,ti OR 'scar':de OR 'cicatrix':tn,ti,ab OR 'radiation scar':tn,ti,ab OR 'scar':tn,ti,ab	19
'application site scar'/exp OR 'burn scar'/exp OR 'hypertrophic scar'/exp OR	20

'injection site scar'/exp OR 'keloid'/exp OR 'scar formation'/exp OR 'skin scar'/exp OR 'tissue adhesion'/exp	
'scars':de,ab,ti OR 'cicatrization':de,ab,ti OR 'scarrig':de,ab,ti OR 'cicatrix, hypertrophic':de,ab,ti OR 'cicatrices, hypertrophic':de,ab,ti OR 'hypertrophic cicatrices':de,ab,ti OR 'hypertrophic cicatrix':de,ab,ti OR 'scars, hypertrophic':de,ab,ti OR 'hypertrophic scars':de,ab,ti OR 'scar, hypertrophic':de,ab,ti OR 'keloids':de,ab,ti OR 'granulation tissue':de,ab,ti OR 'granulation tissues':de,ab,ti OR 'tissue, granulation':de,ab,ti OR 'tissues, granulation':de,ab,ti	21
'cicatrization'/exp OR 'cicatrix, hypertrophic'/exp OR 'scar, hypertrophic'/exp OR 'granulation tissue'/exp OR 'tissue, granulation'/exp OR 'scars' OR 'cicatrization' OR 'scarrig' OR 'cicatrix, hypertrophic' OR 'cicatrices, hypertrophic' OR 'hypertrophic cicatrices' OR 'hypertrophic cicatrix' OR 'scars, hypertrophic' OR 'hypertrophic scars' OR 'scar, hypertrophic' OR 'keloids' OR 'granulation tissue' OR 'granulation tissues' OR 'tissue, granulation' OR 'tissues, granulation'	22
(#4 OR #3 OR #2 OR #1) AND (#22 OR #21 OR #20 OR #19)	23
#18 OR #17 OR #16 OR #15 OR #14 OR #13	24
#12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5	25
#23 OR #24	26
#25 AND #26	27

9.5 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA SCOPUS

TÉRMINOS	#
KEY("Acne Vulgaris" OR Acne OR "Acne Conglobata" OR "Acne Conglobatas" OR "Conglobata, Acne" OR "Conglobatas, Acne" OR "Acneiform Eruptions" OR "Acneiform Eruption" OR "Eruption, Acneiform" OR "Eruptions, Acneiform")	1
TITLE-ABS-KEY ("Acne Vulgaris" OR Acne OR "Acne Conglobata" OR "Acne Conglobatas" OR "Acneiform Eruptions" OR "Acneiform Eruption" OR "Acne juvenilis" OR "Common juvenile acne" OR "Juvenile acne")	2
TITLE-ABS-KEY ("Acne scar*" OR "Acne scarring")	3
KEY(Cicatrix OR Scar OR Scars OR Cicatrization OR Scarring OR "Cicatrix, Hypertrophic" OR "Cicatrices, Hypertrophic" OR "Hypertrophic Cicatrices" OR "Hypertrophic Cicatrix" OR "Scars, Hypertrophic" OR "Hypertrophic Scar" OR "Hypertrophic Scars" OR "Scar, Hypertrophic" OR Keloid OR Keloids OR "Granulation Tissue" OR "Granulation Tissues" OR "Tissue, Granulation" OR "Tissues, Granulation")	4
TITLE-ABS-KEY (Cicatrix OR Scar* OR Scars OR Cicatrization OR Scarring OR "Hypertrophic Cicatrices" OR "Hypertrophic Cicatrix" OR "Hypertrophic Scar" OR "Hypertrophic Scars" OR Keloid OR Keloids OR "Granulation Tissue" OR "Granulation Tissues" OR "Radiation scar" OR "Application site scar" OR "Burn scar" OR "Injection site scar" OR "Scar formation" OR "Skin scar" OR "Tissue adhesion")	5
KEY("Platelet-Rich Plasma" OR "Plasma, Platelet-Rich" OR "Platelet Rich Plasma" OR "Blood Platelets" OR "Blood Platelet" OR "Platelet, Blood" OR "Platelets, Blood" OR Thrombocytes OR Thrombocyte OR Platelets OR Platelet OR Plasma OR Plasmas OR "Blood Plasma" OR "Blood Plasmas" OR "Plasma, Blood" OR "Plasmas, Blood" OR "Fresh Frozen Plasma" OR "Fresh Frozen Plasmas" OR "Frozen Plasma, Fresh" OR "Frozen Plasmas, Fresh" OR "Plasma, Fresh Frozen" OR "Plasmas, Fresh Frozen" OR "Plasma Skin Regeneration" OR "Plasma Skin Regenerations" OR "Regeneration, Plasma Skin" OR "Regenerations, Plasma Skin" OR "Skin Regeneration, Plasma" OR "Skin Regenerations, Plasma" OR "Plasma Skin Resurfacing" OR "Plasma Skin	6

Resurfacings” OR “Resurfacing, Plasma Skin” OR “Resurfacings, Plasma Skin” OR “Skin Resurfacing, Plasma” OR “Skin Resurfacings, Plasma” OR “Plasma Skin Rejuvenation” OR “Plasma Skin Rejuvenations” OR “Rejuvenation, Plasma Skin” OR “Rejuvenations, Plasma Skin” OR “Skin Rejuvenation, Plasma” OR “Skin Rejuvenations, Plasma”)	
TITLE-ABS-KEY (“Platelet-Rich Plasma” OR “Platelet Rich Plasma” OR “Blood Platelets” OR “Blood Platelet” OR Thrombocytes OR Thrombocyte OR Platelets OR Platelet OR Plasma OR Plasmas OR “Blood Plasma” OR “Blood Plasmas” OR “Fresh Frozen Plasma” OR “Fresh Frozen Plasmas” OR “Plasma Skin Regeneration” OR “Plasma Skin Regenerations” OR “Plasma Skin Resurfacing” OR “Plasma Skin Resurfacings” OR “Plasma Skin Rejuvenation” OR “Plasma Skin Rejuvenations” OR “Thrombocyte rich plasma” OR “Platelet-rich plasma cell” OR “Platelet rich plasma cell”)	7
((#1 OR #2) AND (#4 OR #5)) OR #3) AND (#6 OR #7)	8

9.6 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA CENTRAL

TÉRMINOS	#
MESH= Acneiform Eruptions	1
“Acne Vulgaris” OR “Acne” OR “Acneiform Eruptions” OR “Acneiform Eruption”	2
“Acne scar” OR “Acne scarring” OR “Acne Scars”	3
MESH= Cicatrix, Cicatrix Hypertrophic, Keloid, Granulation Tissue	4
“Cicatrix” OR “Scar” OR “Scars” OR “Cicatrizacion” OR “Scarring” OR “Keloid” OR “Keloids” OR “Granulation Tissue” OR “Granulation Tissues” OR “Tissue adhesion”	5
MESH= Platelet-Rich Plasma, Blood Platelets, Plasma, Plasma Skin Regeneration	6
“Platelet Rich Plasma” OR “Blood Platelets” OR “Blood Platelet” OR “Thrombocytes” OR “Thrombocyte” OR “Platelets” OR “Platelet” OR “Plasma” OR “Plasmas”	7
((#1 OR #2) AND (#4 OR #5))	8
(#8 AND (#6 OR #7))	9
(#3 AND (#6 OR #7))	10
#9 OR #10	11

9.7 LISTA DE COMPROBACIÓN - PRISMA

Sección/tema	#	Ítem	Página
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	-
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	III-VI
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	1-3
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	5
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	9
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo: PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo: años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	5
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo: bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	6
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	52-63
Selección de estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo: el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	6, 7
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo: formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por	7, 8

parte de los investigadores.

Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	7, 8
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	8
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo: razón de riesgos o diferencia de medias).	8, 9
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, cuantificación de la heterogeneidad mediante el índice estadístico I ²) para cada metaanálisis.	8, 9
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	8
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo: análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	8, 9
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	10, 44
Características de los estudios	18	Para cada estudio, presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo: tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	10-16
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	12-13
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	46-50
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	17-19
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	43
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de	46-50

subgrupos, metarregresión (ver ítem 16).

DISCUSIÓN

Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo: proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	20
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo: obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	22, 23
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	24

FINANCIACIÓN

Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	25
--------------	----	---	----