

Don **JERÓNIMO ESCUDERO ORDÓÑEZ**, profesor titular de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología en la Universidad de Sevilla y jefe del Servicio de la U.G.C. de Dermatología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme de Sevilla y Doña **AMALIA PÉREZ GIL**, facultativo especialista de área de la U.G.C. de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme de Sevilla, como Director y Codirector, respectivamente, del trabajo que se titula “**RELACIÓN EXISTENTE ENTRE INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA, DOLOR Y RESPUESTA A LA TERAPIA FOTODINÁMICA DE LAS QUERATOSIS ACTÍNICAS**”

INFORMAN: Que dicho trabajo arriba referenciado, realizado por María Luisa Martínez Barranca, reúne los requisitos necesarios para ser presentado como Tesis Doctoral ante este Tribunal.

Y para que conste, firmamos este certificado en Sevilla a .....

Fdo. Jerónimo Escudero Ordoñez

Fdo. Amalia Pérez Gil



**RELACIÓN EXISTENTE ENTRE  
INTENSIDAD DE FLUORESCENCIA,  
DOLOR Y RESPUESTA  
A LA TERAPIA FOTODINÁMICA  
DE LAS QUERATOSIS ACTÍNICAS**

**Memoria de Tesis para obtener el grado de  
Doctor en Medicina y Cirugía**

**Doctorando**

María Luisa Martínez Barranca

**Director**

Jerónimo Escudero Ordóñez

**Codirector**

Amalia Pérez Gil

Sevilla a .....

A José Enrique y Fernando  
las razones de mi existencia

## **Agradecimientos**

Al Profesor D. Francisco Camacho y todos los dermatólogos del Departamento de Dermatología del Hospital Virgen Macarena, quienes me descubrieron la Dermatología y me enseñaron a querer y respetar esta profesión.

Al Profesor Jerónimo Escudero, por permitirme seguir trabajando a su lado y darme la oportunidad de desarrollar este proyecto, y por hacer del trabajo diario un motivo más de satisfacción en la vida.

A mis compañeros dermatólogos del Hospital de Valme, por su apoyo en la realización del estudio, y su colaboración en la derivación de pacientes para realizarles el tratamiento.

Al personal de enfermería de Dermatología de Valme por su inestimable ayuda en la realización del trabajo diario.

A Pepa Salguero, quien su ayuda continua en la aplicación del tratamiento y del control del dolor causado ha sido pieza fundamental del estudio.

A los pacientes que han participado en el estudio, por su colaboración imprescindible y enormes dosis de paciencia durante los tratamientos y el seguimiento posterior. Gracias a su cooperación es posible la investigación médica.

A Irene, mi compañera de residencia y amiga, por su colaboración para realizar este trabajo.

A mis padres y hermanos, por su paciencia e insistencia en la realización de nuevos proyectos a lo largo de mi carrera.

Y finalmente, a mi marido, José Enrique, por su apoyo y ánimo en la realización de esta Tesis, por su insistencia en continuar en los momentos difíciles y por su colaboración con Fernando para permitir dedicarme al estudio.

## **Abreviaturas**

---

**AA:** Alopecia areata

**ALA:** Ácido 5-aminolevulínico

**CBC:** Carcinoma basocelular

**CE:** Carcinoma espinocelular

**CCNM:** Cáncer cutáneo no melanoma

**EB:** Enfermedad de Bowen

**EHH:** Enfermedad de Hailey-Hailey

**FDA:** Food and drug administration

**FS:** Fotosensibilizante

**5-FU:** 5-fluorouracilo

**HpD:** Ésteres de dihematoporfirina

**IPL:** Luz pulsada intensa

**LEA:** Liquen escleroso y atrófico

**LCCT:** Linfoma cutáneo de células T

**LED:** Diodos emisores de luz

**MAL:** Ácido metilaminolevulínico o metil éster del ácido 5-aminolevulínico

**MPP:** Metaloproteinasas

**PASD:** Poroqueratosis actínica superficial diseminada

**PpIX:** Protoporfirina IX

**QA:** Queratosis actínica

**TFD:** Terapia fotodinámica

**Tto:** Tratamiento

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
• Antecedentes históricos .....	10
• Mecanismo de acción .....	13
Fotosensibilizantes .....	13
Fuentes de luz .....	20
Diagnóstico por fluorescencia .....	26
Mecanismo de destrucción tisular .....	30
Seguridad y tolerabilidad .....	38
• Indicaciones .....	49
Aprobadas .....	49
En desarrollo .....	59
<b>2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>80</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>83</b>
a.- Población de estudio .....	84
b.- Ámbito de estudio .....	85
c.- Desarrollo de la técnica: .....	85
Medios técnicos.	
Valoración pre-tratamiento.	
Realización del tratamiento.	
Periodo post-tratamiento.	
Valoración a los 21 días.	
Valoración a los 50 días.	
d.- Aspectos éticos .....	90

e.- Análisis estadístico .....	90
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>92</b>
- Información demográfica y epidemiológica .....	93
- Respuesta al tratamiento .....	95
- El dolor .....	101
- Influencia del fototipo Fitzpatrick .....	107
- Relación entre emisión de fluorescencia y grado de afectación posterior .....	108
- Relación entre dolor, emisión de fluorescencia y grado de afectación posterior .....	111
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>112</b>
- Defensa y limitaciones del estudio .....	113
- Características de la muestra .....	118
- Eficacia y tolerabilidad .....	119
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>123</b>
<b>7. RESÚMEN .....</b>	<b>125</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>128</b>





---

## INTRODUCCIÓN

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El uso de sustancias fotosensibilizantes y exposición solar posterior para el tratamiento de enfermedades dermatológicas data del antiguo Egipto y la antigua Grecia. Estas civilizaciones utilizaban diversos productos vegetales para el tratamiento de dermatosis como psoriasis o vitíligo (1). Este concepto, generalmente conocido como fotoquimioterapia es aplicable a la terapia fotodinámica (TFD), cuyo principio básico radica en la captación selectiva de un fotosensibilizante (FS) por un tejido neoplásico y la destrucción de este tejido por la aplicación de una irradiación subsiguiente (2).

Pero no fue hasta 1900 cuando aparecieron las primeras publicaciones sobre TFD por Raab, demostrando que la acridina naranja aplicada en conjunto con la luz durante dos horas era capaz de producir la rápida destrucción de cultivos del microorganismo *Paramecium caudatum* (3).

Los Drs. Von Tappeimer y Jodblauer, en 1904, describieron que el oxígeno debe estar presente para que estas reacciones biológicas de fotosensibilización se produzcan, dándole el nombre de “acción fotodinámica” o “efecto fotodinámico”, iniciando así la ciencia "fotodinámica" con sus posteriores aplicaciones en medicina. Publicaron el uso de eosina tópica y luz visible para el tratamiento de tumores cutáneos, condilomas planos y lupus vulgaris (4).

En un intento de optimizar y estandarizar la TFD, en los años posteriores, fueron ensayadas varias sustancias fotosensibilizantes, principalmente, las porfirinas. Los primeros experimentos fueron realizados, en 1911, con la hematoporfirina y, desde entonces, las porfirinas se mantuvieron como las sustancias más eficaces y más estudiadas en la TFD. Hausman describió la capacidad de la

hematoporfirina, activada por la luz, de fotosensibilizar a ratones y conejos. En 1913, Meyer-Betz demostró que la hematoporfirina podía producir fotosensibilidad en humanos, al inyectarse a sí mismo este compuesto y notar inflamación y dolor en las zonas de su cuerpo expuestas a la luz (5).

Policard, en 1924, fue el primero en utilizar la hematoporfirina para el diagnóstico de tumores, observando que esta porfirina causaba una fluorescencia rojo brillante en los tejidos tumorales cuando eran iluminados con luz ultravioleta. En 1942, Auler y Banzer demostraron que los tumores fluorescentes estaban necróticos, lo cual supuso la primera demostración de la acción fotodinámica de la hematoporfirina. En 1948, Figge confirmó la afinidad de la hematoporfirina por los tejidos neoplásicos mediante el estudio de sarcomas y carcinomas de mama. Posteriormente, a principios de los 60, en la Clínica Mayo, Lipson y Schwartz demostraron que la administración intravenosa de hematoporfirina en pacientes con cáncer, conducía a su acumulación preferencial en los tejidos tumorales. Lipson presentó, entonces, al derivado de la hematoporfirina (HpD) como una mezcla de 10 derivados de porfirinas (ésteres de dihematoporfirina) útil para la identificación y localización de carcinomas humanos (6).

Desde los años 80, los HpD se mantuvieron como los fotosensibilizadores más importantes en TFD, siendo el porfímero de sodio (Photofrin) el primer fotosensibilizador que obtuvo el permiso gubernamental para su uso en TFD clínica.

La accesibilidad de la piel a la exposición a una fuente de luz ha llevado al uso de la TFD en Dermatología. Múltiples dermatosis cancerosas y precancerosas, sobre todo queratosis actínicas y

carcinomas basocelulares han mostrado buena respuesta al tratamiento con TFD.

En 1990 Kennedy y colaboradores fueron los primeros en utilizar el ácido 5-aminolevulínico (ALA) en forma tópica como fotosensibilizante (FS) capaz de actuar en forma selectiva en las células diana, al activarse con la luz azul o roja y siguiendo la vía de biosíntesis del hemo a nivel celular (7-11).

En Estados Unidos, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó en 1999 el producto ALA 20% para las queratosis actínicas (QA) no hiperqueratósicas y para el tratamiento de las lesiones precancerígenas y del cáncer cutáneo (12).

En Europa la TFD generalizó su uso a partir de 2005, actualmente está aprobada para el tratamiento de las QA (13, 14), carcinoma basocelular (CB) superficial y nodular y la enfermedad de Bowen. Y se están realizando estudios para tratar de evaluar su eficacia en otras dermatosis tumorales, inflamatorias e infecciosas.

## **MECANISMO DE ACCIÓN**

La TFD consiste en la utilización de una sustancia química que induce la fotooxidación de materiales biológicos al exponerse a una luz que actúa como FS, permitiendo la destrucción de las células dianas respetando las sanas y con escasos efectos secundarios, es decir, ese FS tiene la capacidad de acumularse selectivamente en determinadas células o tejidos, de forma que al ser iluminados, en presencia de oxígeno, con una luz de adecuada longitud de onda y en dosis suficiente, se produce como resultado la fotooxidación de materiales biológicos y la subsiguiente muerte celular. Por tanto, son necesarios 3 elementos para que se produzca la reacción fotodinámica, un fotosensibilizante, una fuente de luz y el oxígeno. Cada factor es por sí mismo inofensivo, pero su combinación da lugar a la producción de agentes citotóxicos capaces de destruir células patológicas.

### **Fotosensibilizantes (FS)**

El primer paso para hacer TFD es fotosensibilizar las células diana, esto puede conseguirse de dos formas: administrando de manera exógena moléculas FS (porfirinas, clorinas, ftalocianinas,...) o induciendo la síntesis endógena de FS administrando de forma exógena sus precursores (ácido 5-aminolevulínico y sus derivados). Este FS debe ser una sustancia captada de forma preferente por las células de crecimiento rápido y debe activarse al ser iluminado, lo que da lugar, en presencia de oxígeno, a moléculas muy reactivas y citotóxicas (radicales de oxígeno) (15).

Las características que debe reunir un fotosensibilizante (FS) para la efectividad del tratamiento son (15,16):

1. Selectividad por el tejido o células a tratar.
2. Distribución homogénea en el tejido diana.
3. Lipofilia para difundir a través de las membranas biológicas.
4. Tiempo breve entre su administración y la acumulación en los tejidos a tratar.
5. Vida media corta y eliminación más rápida de los tejidos sanos.
6. Activación a longitudes de onda con penetración óptima en el tejido a tratar.
7. Alto rendimiento en la producción de radicales de oxígeno.
8. Escasa toxicidad en la oscuridad.
9. Ausencia de toxicidad sin exposición a la luz.
10. Fotoestable y de síntesis simple.
11. No mutagénico ni carcinógeno.

Desde el punto de vista químico se distinguen tres grandes familias de FS, los basados en las porfirinas, los basados en la clorofila y los colorantes, dando lugar a multitud de FS en los últimos años. Algunos ya han sido comercializados y se están utilizando en la práctica clínica o de forma experimental (17,18,19):

#### 1. Porphirinas:

##### a. Derivados de porfirinas:

- i. Derivado de la hematoporfirina.
- ii. Dihematoporfirin éster/éter.
- iii. Porfímero sódico.

b. Precursores de porfirinas:

i. Ácido delta-aminolevulínico ( ALA).

ii. Ácido metilaminolevulínico ( MAL).

2. Pthalocianinas

3. Porficonos

4. Clorinas

5. Feoforbides

6. Otros: fluoresceína, antracenos, tetraciclinas, furocumarinas, purpurinas, fenotiazinas, rosa de bengala, azul, verde o violeta de metileno, verding, hipocrelina e hipericina.

Ningún FS conocido reúne todas las características de idoneidad. En Dermatología los FS ideales deben reunir las siguientes propiedades (15,20,21):

- Sustancia químicamente pura, de composición específica conocida y con síntesis reproducible.
- Síntesis a partir de precursores fácilmente disponibles, estable, soluble en fluidos corporales, fácil de formular.
- Ser mínimamente tóxico, con ausencia de toxicidad en la oscuridad. Citotoxicidad sólo en presencia de luz.
- Ser captado con mayor rapidez por el tejido anómalo que por el tejido sano.
- Distribución homogénea en el tejido diana.
- Alta lipofilia para difundir a través de las membranas biológicas.
- Espacio de tiempo lo más breve posible entre su administración y la acumulación máxima en los tejidos diana.
- Vida media corta que permita rápida eliminación por el tejido sano.

- Ser activado por longitudes de onda que penetren en el tejido diana, preferentemente entre 700 y 800nm, que es donde la dispersión de la luz es mínima y la penetración en los tejidos es máxima.
- Ser capaz de producir grandes cantidades de producto citotóxico, al poseer alto rendimiento en la producción de singletes de oxígeno o de especies reactivas de oxígeno para destruir células patológicas.

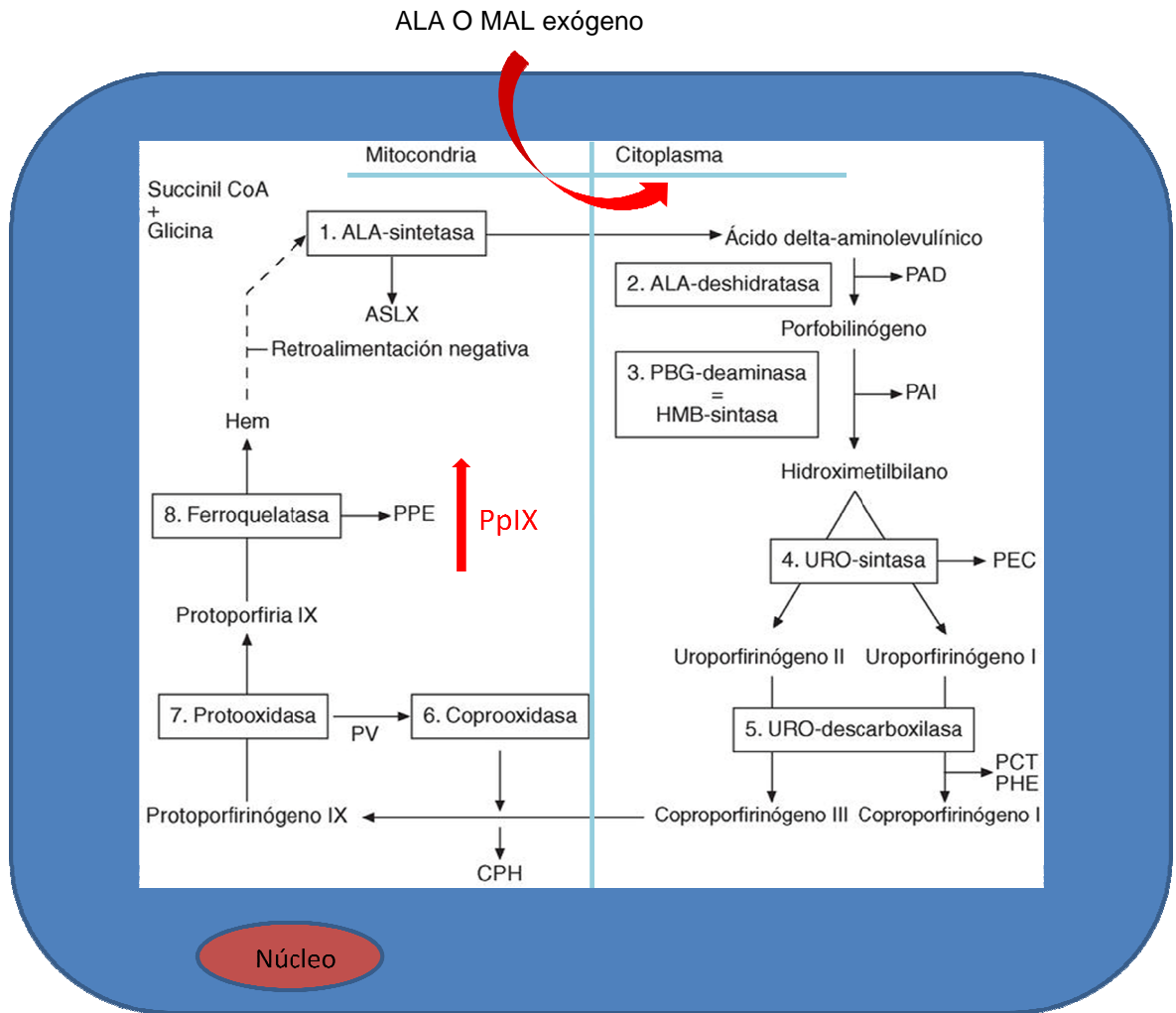
Los más utilizados, en Dermatología, en los últimos años son los tópicos, ya que ofrecen la ventaja de disminuir el riesgo de fototoxicidad al minimizar el área expuesta y tienen mayor sencillez de administración, por tanto, los que se utilizan son los derivados de las hematoporfirinas, concretamente el ácido 5-aminolevulinato tópico (ALA) y su derivado el metil-éster del 5-aminolevulinato (MAL). Este último es el comercializado en Europa con el nombre de Metvix<sup>®</sup> y posee la ventaja de ser más selectivo y necesitar menor tiempo de absorción que el ALA, tras lo cual, se acumula protoporfirina IX (ppIX) en el interior de las células neoplásicas y preneoplásicas, preferentemente (22). La posterior iluminación con una luz en el espectro de absorción de las porfirinas conduce a la producción de radicales de oxígeno y la destrucción selectiva de estas células (23).

Para entender esta transformación de ALA en ppIX hay que seguir la vía de la síntesis del grupo hemo (figura 1). El ALA es el primer compuesto intermedio de la síntesis de las porfirinas, se forma en el interior de la mitocondria a partir de glicina y succinil-CoA mediante la enzima ALA-sintetasa. Esta enzima se sitúa en la membrana mitocondrial interna y es el principal regulador de la vía. Una vez formado el ALA éste difunde de la mitocondria al citoplasma,



donde tras varios pasos enzimáticos, se transforma en coproporfirinógeno III, el cual entra de nuevo en la mitocondria. Allí, tras sucesivas reacciones enzimáticas, se transforma en ppIX, que con la incorporación de un ión ferroso por la enzima ferroquelasa, se transforma en el grupo hemo (24). La vía de la síntesis del hemo está regulada por la disponibilidad de sustrato y por un sistema de retroalimentación negativo, que inhibe a la enzima ALA-sintetasa directamente. Si se administra ALA de forma exógena este control es rebasado, y entonces se produce una superproducción de porfirinas, particularmente de ppIX, ya que ninguna de las enzimas de la síntesis del hemo está limitada, salvo la actividad de la ferroquelatasa. De esta forma las células desarrollarán fluorescencia debida al acúmulo de ppIX convirtiéndose en células fotosensibilizadas. El ALA se capta por transporte activo a través de las membranas celulares, sin embargo, al ser una molécula hidrofílica, atraviesa pobremente las membranas celulares. Por lo que, para alcanzar niveles relevantes de ppIX intracelular, se requiere su administración a altas concentraciones (20%) y mantener largo tiempo de aplicación antes de iluminar (de 4 a 8 horas) (25). Estas limitaciones llevaron a desarrollar un derivado del ALA, en concreto un éster metílico, el MAL, mucho más lipofílico y con mayor penetración tisular en menos tiempo (3 horas). Esto permite una localización tumoral más selectiva y un mayor rendimiento fotodinámico. En cuanto a su mecanismo de acción, se sabe que parte del MAL se hidroliza en ALA, pero también el MAL se incorpora directamente a la ruta de las porfirinas.

**Figura 1.** Vía de síntesis del hemo (16).



El tipo de lesión a tratar no modifica la vía de formación de la ppx ya que se ha estudiado en cultivos celulares de piel lesional y perilesional de psoriasis y QA comparándolas con piel sana, sin encontrar diferencias (26). Sí es muy importante para que la TFD con ALA o MAL sea efectiva, que penetren dentro de las células diana y que se acumulen en ellas ppx. La penetración es retardada por el grosor del estrato córneo. El curetaje, los peelings químicos, o el pretratamiento con acetona pueden ayudar a los precursores a

alcanzar la profundidad adecuada dentro de la piel, lo que aumenta la efectividad de la TFD. La existencia de un daño actínico extenso, las abrasiones o inflamaciones de la piel, aumentan la absorción percutánea.

El tiempo de aplicación varía según los protocolos entre 1 y 14 horas, aunque tiempos tan prolongados no parecen necesarios. Braathen y colaboradores han comparado la aplicación de MAL en QA con dos períodos de incubación diferentes, de 1 y 3 horas, con una tasa de recidiva al año similar, aunque la mejoría clínica si era mayor con el mayor período de incubación (78% frente al 96% de QA superficiales, y 74% frente a 87% de QA hiperqueratósicas, respectivamente) (27).

Actualmente el FS se aplica en crema, pero se sigue investigando sobre otras formas de administración y otras concentraciones. Szeimies y cols. han valorado la eficacia de MAL en parches autoadhesivos y han mostrado ser más eficaces que el placebo y la crioterapia para el tratamiento de las QA (28). También se está investigando una nueva formulación de ALA, denominada BF-200 ALA para QA con muy buenos resultados y una respuesta completa de 64% frente al 11% del placebo (29), y del 78.2% frente al 64.2% del ALA crema y 17.1% del placebo (30).

## **Fuentes de luz**

La fuente de luz ideal para la TFD cutánea debe ser bien absorbida por el FS, dispensar la energía necesaria en el menor tiempo posible con mayor selectividad por el objetivo y mínima lesión del tejido circundante sano, permitiendo una recuperación rápida del daño tisular (15). Por tanto, la fuente de luz que se va a emplear viene determinada por el espectro de excitación del fotosensibilizante, la capacidad de penetración de la luz en los tejidos y la potencia (21).

### **Penetración de la luz en los tejidos:**

La penetración de la luz a través de los tejidos depende de las características del mismo y de la longitud de onda de la luz utilizada (a mayor longitud de onda, mayor penetración tisular). Esta penetración está influida por: a) la absorción óptica debido a los cromóforos tisulares endógenos, principalmente la hemoglobina; b) la dispersión óptica dentro del tejido, y c) la sustancia fotosensibilizante. Así longitudes de onda inferiores a 600 nm son absorbidas por la hemoglobina y las superiores a 1200 nm por el agua, dejándonos una ventana terapéutica para la TFD en lesiones cutáneas entre 600 y 1200 nm. Además, fotones de longitud de onda por encima de 850 nm escasamente pueden generar estados tripletes del FS que sean lo suficientemente energéticos para producir oxígeno singlete. En general, la penetración de una fuente de luz es de 1-2 mm para 400-500 nm de longitud de onda y de 5 mm para 630 nm, (tabla 1). Sin embargo, debido a la alta dispersión de la luz en la piel, la penetración de una luz de 630 nm es de 1-3 mm (31).

Por este motivo, la mayoría de las investigaciones se han centrado en el rango azul (400 nm) que se sitúa en el pico máximo de absorción de las porfirinas y en la luz roja (630 nm), que aunque tiene un pico menor, es capaz de penetrar más profundamente en los tejidos.

**Tabla 1.** Penetración de la luz en los tejidos.

Longitud de onda $\lambda$ (nm)	Penetración (mm)
400-500	1-2
630	5-10
700-850	10-20

#### Dosimetría de la luz:

Asumiendo que existe una adecuada cantidad de oxígeno en los tejidos, la dosis de energía para la TFD sería el producto de la concentración local del FS y la fluencia de la fuente luminosa, es decir, el resultado de multiplicar la potencia de la fuente luminosa por el tiempo (J/cm<sup>2</sup>). Además hay que considerar que la intensidad de la luz en el tejido disminuye de forma exponencial a la distancia que recorre (21).

#### Fuentes de luz:

La fuente de luz ideal para la TFD en Dermatología debería cumplir los siguientes requisitos:

- Emitir una luz que sea bien absorbida por el FS.
- Capacidad de penetración adecuada en la piel para alcanzar su diana.

- Tener una adecuada fluencia y duración para producir la reacción fotodinámica.
- Poder administrarse en poco tiempo.
- Causar mínimas molestias y eritema, con ausencia de púrpura, costras ni discromías.
- Permitir una recuperación rápida del daño tisular causado, sin lesiones residuales.

Las fuentes de luz empleadas en Dermatología para la realización de la TFD son fuentes de luz no coherente y fuentes de luz coherente o láser, (tabla 2). Los escasos estudios comparativos entre distintas fuentes de luz, no muestran ventajas claras de la utilización de láseres frente a luces no coherentes (31,32,33).

**Tabla 2.** Ventajas y desventajas de las lámparas de luz no coherentes frente a los láseres en TFD dermatológica.

Fuentes de luz	Ventajas	Desventajas
Luz no-coherente	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Emiten diversas longitudes de onda pudiendo acomodarse a varios FS</li> <li>-Permiten tratar áreas extensas</li> <li>-Seguras</li> <li>-Fácil manejo</li> <li>-Menor coste</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Efecto térmico significativo</li> <li>-Menor intensidad que láser</li> <li>-Más difícil controlar la dosis de luz</li> </ul>
Láser	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Alta intensidad acortando el tiempo de tratamiento</li> <li>-Selección de la longitud de onda exacta que coincida con el pico de absorción del FS</li> <li>-Tratamiento exacto en lesiones pequeñas</li> <li>-Puede acoplarse un cable de fibra óptica para acceder a órganos internos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-No permite tratar áreas extensas</li> <li>-Manejo más difícil</li> <li>-Más caras</li> <li>-Requiere instalación específica</li> </ul>

### A) Fuentes de luz no coherentes:

Son las primeras fuentes de luz que se comenzaron a usar en la TFD y las que más se usan actualmente (tabla 3). Al emitir un haz muy grande, tienen el inconveniente de no poder enfocar sobre el objetivo cuando éste es muy pequeño, y la ventaja de que al poder iluminar campos amplios, se pueden tratar áreas grandes de forma simultánea, además de ser más baratas. Las longitudes de onda empleadas se basan en el espectro de absorción de las porfirinas.

**Tabla 3.** Fuentes de luz no coherentes (15):

Fuentes de luz	Descripción	Longitud de onda	Tipos
Lámparas incandescentes	Bombillas convencionales.	Banda ancha: de 400nm a infrarrojo.	-Cuarzo -Halógenas -Tungsteno
Arcos de alta presión	Lámparas que contienen gas que conducen electricidad a altas temperaturas.	Banda ancha.	-Arco de xenon (600-660 nm) -Arco de xenon mercurio
Arcos de baja presión (material fluorescente)	Lámparas que contienen gas que conducen electricidad a altas temperaturas.	Banda ancha	Vapor de mercurio
Diodo emisor de luz (LED)	Dispositivo semiconductor (diodo) que emite luz policromática cuando es atravesado por la corriente eléctrica. El color depende del material semiconductor.	Banda estrecha de 20-50 nm, sin emisión infrarroja.	-Arseniuro fosforo de galio (630 nm) -Fosforo de galio -Nitruro de galio -Seleniuro de zinc -Nitruro de galio e indio -Carburo de silicio Ejemplos: Aktilite® y Omnilux PDT®

A continuación se describen brevemente las dos más utilizadas (31):

a) Luz pulsada intensa (IPL): consiste en una lámpara flash con espejos reflectantes colocada dentro de una cabeza óptica, presenta un filtro interno que elimina las radiaciones de longitud de onda inferiores a 500 nm y el agua evita las superiores a 900 nm. El rango de emisión está entre 515 y 755 nm debido a filtros adecuados, permitiendo variar la longitud de onda emitida para adaptarse mejor a diferentes FS y profundidad de las lesiones. Es, por tanto, muy versátil, lo que le permite usar longitudes de onda que se extienden entre el azul y los infrarrojos, excitando así a la ppIX mediante sus sucesivas bandas de absorción. Además al utilizar bajas fluencias y durante poco tiempo (milisegundos), resulta bastante menos doloroso para los pacientes que las lámparas convencionales más usadas como son los LED (34).

b) Diodos emisores de luz (LED): son pequeños semiconductores en estado sólido con emisión de una estrecha banda de longitud de onda y sin emisión infrarroja. Se colocan en paneles para iluminar un área amplia. Son sencillos de usar. La luz azul presenta el pico de máxima absorción a 400 nm (banda de Soret). Comenzó a emplearse con más frecuencia a finales de los 90 en el tratamiento de las queratosis actínicas, por tratarse de lesiones superficiales que no requerían gran penetración tisular. En 1997, la FDA aprobó su uso junto al ALA tópico para el tratamiento de las queratosis superficiales. La luz roja proporciona la máxima penetración tisular, aunque el coeficiente de absorción es menor a esta longitud de onda de 650 nm. Permite el tratamiento de cáncer de piel no melanoma hasta una profundidad de 2-3 mm (35). Es la fuente de luz más empleada con el



MAL y la que más se usa en nuestro país, concretamente la lámpara Aktelite® con un pico de emisión de  $630\pm 5$  nm que se corresponde con la última banda Q del espectro de absorción de la ppIX, la dosis efectiva es de  $37 \text{ J/cm}^2$  que se logra iluminando 7-9 minutos a una distancia de 5-8 cm de la piel, para la utilización de MAL como FS, porque si se utiliza ALA la dosis de luz debe ser de  $75 \text{ J/cm}^2$ .

#### **B) Fuentes de luz coherentes o láseres:**

Son fuentes de luz monocromáticas y unidireccionales que comenzaron a emplearse en los años 90 en la TFD. Pueden emitir luz continua o pulsada, y en este último caso los pulsos pueden ser cortos o largos. Permiten seleccionar con exactitud la longitud de onda correspondiente al espectro de absorción del FS así como la aplicación precisa de la luz en una pequeña área, esto hace que se acorte el tiempo de tratamiento. Uno de los más utilizados es el láser de colorante de argón que emite una luz continua que puede ajustarse a las propiedades de absorción de los distintos FS (350-700 nm). Sin embargo, se ha observado que los láseres pulsados parecen ser más eficaces que los de iluminación continua, siendo el láser de colorante pulsado el que parece ofrecer más ventajas al permitir seleccionar la longitud de pulso, lo cual evita la producción de púrpura y su sistema de enfriamiento dinámico minimiza el dolor durante el disparo (15). No obstante, dos estudios recientes defienden que las fuentes de luz pulsada, aunque inducen reacción fotodinámica evidente, ésta es más débil que la que ocurre con fuentes de onda continua en el rango azul. Defienden que tanto el láser de colorante pulsado como el IPL liberan luz intensa en periodos de menos de 20 msg, lo cual puede suprimir el consumo de oxígeno y piensan que la exposición posterior a la luz ambiental parece tener su contribución en el efecto clínico (36,37).

Recientemente, han aparecido algunos artículos sobre TFD utilizando como fuente de luz la luz solar, con el objetivo de minimizar costes y reducir el dolor que causa la exposición a otras fuentes de luz comentadas con anterioridad. Todavía no se ha estandarizado su uso, ni existe un protocolo aprobado por la comunidad científica internacional, no existe un consenso sobre el período de incubación del FS ni sobre el tiempo de exposición a la luz solar (38).

### **Diagnóstico por fluorescencia:**

Tras la aplicación del FS, las porfirinas se acumulan en la piel, estas emiten fluorescencia roja, pudiendo utilizarse para detectar tumores en la superficie cutánea, monitorizar la respuesta al tratamiento o permitir la demarcación del tejido neoplásico o inflamatorio del tejido sano circundante. Esta fluorescencia se detecta mediante una luz de Wood, ya que las células cargadas de ppIX al ser expuestas a esta luz (370-400 nm) emiten una fluorescencia roja cuya intensidad y extensión pueden darnos todos esos datos referidos anteriormente.

Una mayor fluorescencia se correlaciona a nivel histológico con mayor cantidad de ppIX intracelular y por tanto, mayor potencialidad de daño tisular cuando sea expuesto a la fuente de luz adecuada. Su extensión delimitaría el tamaño de la lesión. Y su “fotoblanqueamiento”, es decir, la disminución de la intensidad y extensión de la fluorescencia tras la exposición a la luz, indicaría el

consumo de la ppIX y, por tanto, la producción de un daño tisular (39,40).

Esta detección por fluorescencia (diagnóstico de fluorescencia o diagnóstico fotodinámico) equivaldría a un procedimiento diagnóstico y de seguimiento del tratamiento macroscópico del área a tratar y microscópico confocal, el cual ayudaría al control microscópico de la profundidad de la lesión (41). El diagnóstico de fluorescencia se viene utilizando desde hace tiempo en diferentes especialidades de la medicina como Urología, Digestivo y Neurocirugía.

El MAL tiene un importante papel en el diagnóstico de fluorescencia gracias a su selectividad por el tejido neoplásico o inflamatorio, es más específico y selectivo que el ALA, por lo que es más preciso para establecer los márgenes tumorales, aunque la intensidad de la fluorescencia emitida por la lesión sea mayor con ALA (42,43,44).

El potencial del diagnóstico por fluorescencia aún se desconoce, no sólo en la delimitación de las lesiones, sino también en su relación con la posible eficacia del tratamiento. Una mayor acumulación de ppIX, es decir, una mayor fluorescencia pretratamiento, implica una mayor potencialidad de daño tisular. La aparición de fotoblanqueamiento tras la sesión de TFD, indica el consumo de la ppIX, por tanto, la producción de un daño tisular. Sin embargo, el encontrar una lesión que no emita fluorescencia, no implica ausencia de respuesta al tratamiento (por ejemplo, las verrugas virales). Todas las neoplasias epiteliales emiten una fluorescencia roja intensa con la luz ultravioleta, la intensidad es media en lesiones como el sarcoma de kaposi, lupus eritematoso y linfoma cutáneo de células T, y no se observa fluorescencia en verrugas vulgares, lesiones pigmentadas benignas, en lentigos solares ni en el melanoma. Además, en zonas

fotoexpuestas como la cara la delimitación de las lesiones por fluorescencia en más complicada en comparación, por ejemplo, con el tronco. Esto se debería a que las zonas fotoenvejecidas producen mayor cantidad de ppIX, siendo más difícil delimitar la lesión tumoral. También es muy importante la preparación previa de la zona a tratar, realizando una buena limpieza y desbridamiento, evitando el sangrado y el uso de anticoagulantes pues se ha observado que modifican claramente la fluorescencia.

Esta capacidad de emitir fluorescencia puede ser captada fácilmente por sistemas adaptados de fotografía digital. Existen en el mercado dos sistemas fotográficos (Clear-Stone® y Dya-Derm®) que permiten realizar fotografía de fluorescencia. Mediante unos sistemas de flashes que emiten luz ultravioleta acoplados a una cámara digital podemos realizar diagnóstico de fluorescencia fotográfico y recopilar las imágenes antes, durante o después de la iluminación, además de archivarlas mediante programas informáticos específicos (44,45).

Las principales aplicaciones del diagnóstico por fluorescencia son (42):

- Control del tratamiento fotodinámico: La iluminación previa al tratamiento permite comprobar la acumulación del FS, y su fotoblanqueamiento implica la confirmación de que la reacción fotodinámica se ha producido.
- Detección de áreas neoplásicas o displásicas clínicamente no visibles.
- Seguimiento de los pacientes tratados por cáncer cutáneo no melanoma: Permite detectar recidiva tumoral o respuesta incompleta tras un tratamiento tanto fotodinámico, como químico, físico o quirúrgico.

- Puede indicar la zona para una biopsia cuando la lesión no esté claramente delimitada a simple vista.
- Establecer márgenes tumorales superficiales previos a la cirugía. Se obtienen un 100% de exéresis quirúrgicas completas si se extirpa la zona delimitada por la fluorescencia añadiéndole 2mm de margen (46,47).

#### Limitaciones del diagnóstico por fluorescencia:

- No es útil para detectar márgenes profundos ni recidivas profundas.
- No es útil en tumores esclerodermiformes ni infiltrantes. Los tumores con abundante estroma fibroso no captan bien el FS ni la luz.
- No es útil en el diagnóstico de tumores pigmentados. La melanina absorbe la luz de longitudes de onda entre 400 y 700 nm, por tanto, actúa como filtro para la luz que tiene que activar al FS e impide ver la fluorescencia tumoral.
- La fluorescencia no es específica de un tipo de patología, sólo depende de la cantidad de FS acumulado en la lesión y de la intensidad de la luz que se le aplique, así, por ejemplo emitirá la misma fluorescencia tanto un CBC como una QA.
- La piel sana también sintetiza ppIX a partir del FS, aunque en menor proporción que el tejido tumoral, esto hace que a veces sea difícil delimitar la lesión, sobre todo si el paciente presenta un importante daño actínico perilesional con queratinocitos atípicos que acumularán ppIX, dando una fluorescencia difusa más o menos intensa.

Falsos positivos, es decir, se emite fluorescencia intensa sin que exista patología tumoral:

- Tejidos inflamados.

- Cicatrices recientes y queloides.
- Zonas con abundantes glándulas sebáceas, como puede ser la nariz, ya que estas también acumulan ppIX tras aplicar el FS, pudiendo desencadenar reacciones fototóxicas importantes.

### **Mecanismo de destrucción tisular:**

El mecanismo fotodinámico de destrucción tisular consiste en la fotooxidación de materiales biológicos en determinadas células y tejidos. Este mecanismo de daño celular fotodinámico implica interacciones entre fotones de luz visible, el FS localizado en el tejido a tratar, el oxígeno molecular y procesos reparadores celulares. La eficacia de la TFD se basa en la conjunción de la muerte celular directa, el daño vascular, la inflamación y la respuesta inmunitaria del huésped. A continuación se analizan a distintos niveles el mecanismo de acción de la TFD (21):

#### **A) Fotoquímica.**

La acción fotodinámica ocurre de la siguiente manera: tras la absorción de un fotón de luz por el FS, es transformado desde su estado base a un estado electrónicamente excitado, pero inestable y de vida media muy corta ( $10^{-6}$  a  $10^{-9}$  segundos) es el estado singlete (figura 2). El FS excitado tiende a ceder el exceso de energía y volver a su estado basal liberándola en forma de fluorescencia, o bien, mediante entrecruzamiento de sistemas pasa a estado triplete, más estable. El estado triplete es lo suficientemente prolongado para

interaccionar con las moléculas circulantes dando lugar a la reacción fotodinámica.

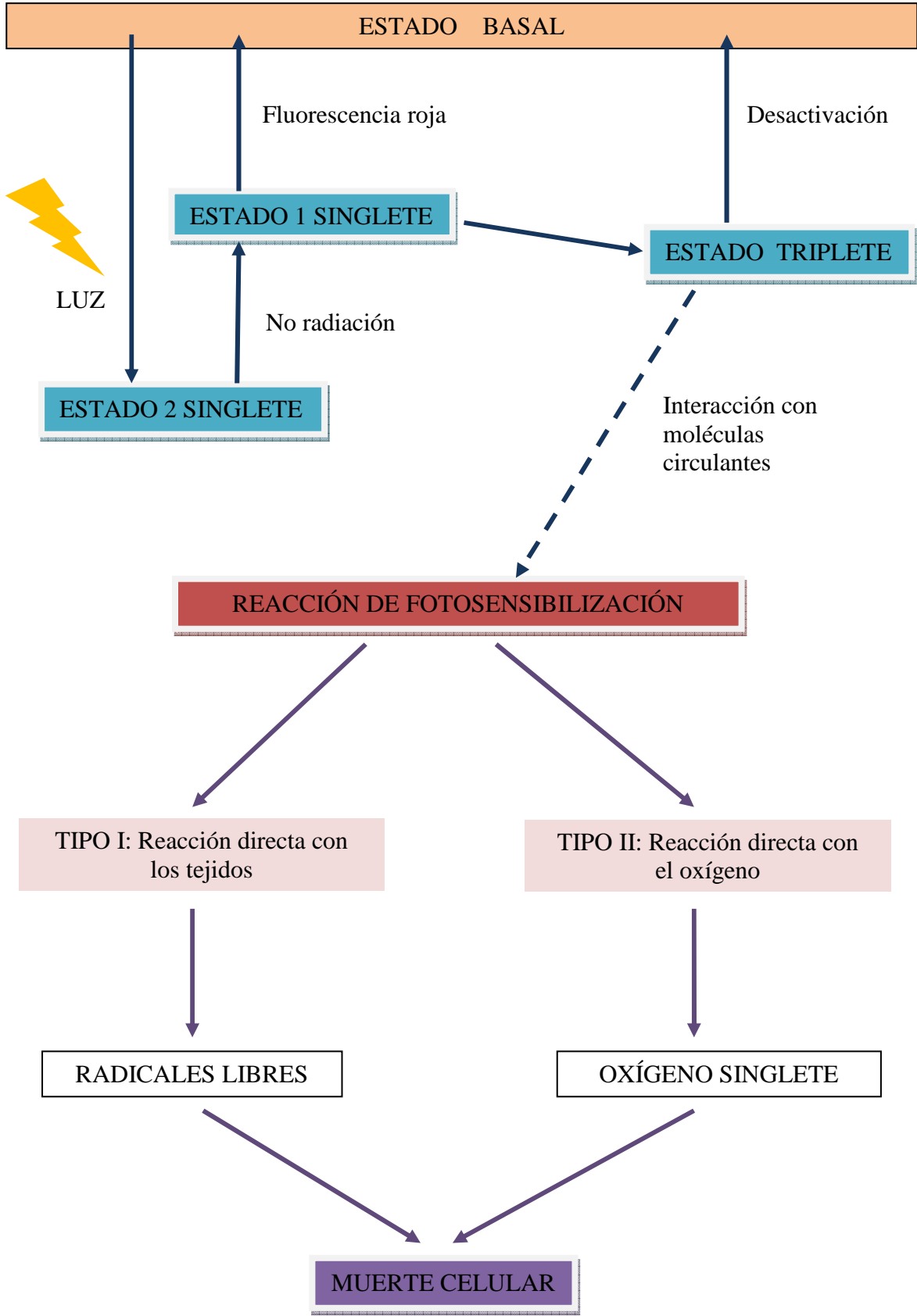
Existen dos tipos de reacción foto-oxidativa:

- Reacción tipo I: mediada por transferencia de electrones, originando radicales libres de oxígeno (peróxidos, anión superóxido y radicales hidroxilo), los cuales inician reacciones en cadena de radicales libres que inducen daños en las estructuras celulares.

-Reacción tipo II: mediada por la transferencia de energía al oxígeno, dando lugar a oxígeno singlete, uno de los oxidantes más potentes conocidos, el cual puede oxidar diversos componentes celulares dando lugar a la muerte celular.

Ambas reacciones ocurren de forma simultánea y en competición, aunque parece que el oxígeno singlete es el mayor responsable del daño producido por la TFD (48).

Figura 2. Diagrama de acción de un fotosensibilizante.





## **B) Daño directo de la TFD: Dianas celulares.**

La diana del daño fotodinámico está en estrecha relación con las propiedades físico-químicas del FS y su localización en el momento de la fotoactivación, y varía, por tanto, con el tipo de FS utilizado y con el tipo de célula (tabla 4).

**Tabla 4.** Características del FS que determinan el daño celular.

Carga eléctrica
Polaridad
Tiempo de incubación
Localización intracelular
Dosis

- **Carga eléctrica:** En general, las porfirinas con cadenas laterales aniónicas se localizan preferentemente en los lisosomas, mientras que las catiónicas se localizan en las mitocondrias, siendo estas más fototóxicas que las primeras. Cuando administramos ALA o MAL, la producción endógena en exceso de ppIX se concentra en la mitocondria, que es donde produce el daño primario. Así, se ha observado, que este daño inicial ocurre en las mitocondrias de las células tumorales y endoteliales de la microvascularización del tumor (48,49).

- **Polaridad:** Según el FS sea lipo o hidrofílico se producen efectos celulares diferentes. Los FS lipofílicos producen inactivación de enzimas de membrana, aumento de la permeabilidad y disrupción de las membranas, detención de la división celular, interrupción del proceso respiratorio y lisis celular. Mientras que los FS hidrofílicos producen liberación de hidrolasas lisosomales y liberación de los

lisosomas del FS al exponerlo a la luz induciendo daño fotoquímico en otras dianas subcelulares.

- Tiempo de incubación: En función del tiempo de incubación, el FS se acumula en una parte determinada de la célula que será donde produzca el daño si se irradia la luz, por ejemplo, a mayor tiempo más localización mitocondrial y por tanto, muerte por apoptosis.

- Localización intracelular: Si el FS se acumula en la mitocondria producirá apoptosis, y si se localiza en la membrana plasmática producirá necrosis.

- Dosis de luz y de FS: A dosis bajas de luz y FS se mantiene la vitalidad celular pero se alteran determinadas funciones como la formación de citoquinas o la expresión de receptores. A altas dosis de ambos, se produce necrosis celular y con dosis intermedias se produce apoptosis.

En resumen, en cuanto a la forma de inducción de la muerte celular de los FS que se localizan en las mitocondrias es la apoptosis (50), mientras que los que se localizan en la membrana plasmática causan necrosis con la exposición a la luz. No obstante, también influyen el tipo de célula, su estado de energía y el protocolo de tratamiento (51).

Las especies reactivas del oxígeno, resultados del proceso fotodinámico, tienen como dianas la inactivación de las proteínas y la peroxidación lipídica. Cuando el FS se acumula fundamentalmente en las mitocondrias, induce la rotura de la cadena respiratoria celular al inactivar enzimas de la membrana mitocondrial. Además, se produce un aumento de  $Ca^{++}$  intracelular, una disminución de la concentración de ATP (trifosfato de adenosina) y un aumento de la

permeabilidad de la membrana celular. Microscópicamente se ha observado tras la TFD, balonización de la membrana plasmática con detención de la división celular y su muerte.

El daño nuclear no parece ser un mecanismo importante de la citotoxicidad de la TFD, ya que los FS no se acumulan de forma significativa en el núcleo celular. De ello, se deduce que la TFD tiene un bajo potencial de inducir mutaciones o carcinogénesis (52). Es más, estudios en animales han demostrado que la realización periódica de TFD con ALA o MAL no sólo no induce la formación de tumores sino que previene la aparición de queratosis actínicas (QA), carcinomas espinocelulares (CE) y carcinomas basocelulares (CB) inducidos por la exposición crónica a radiación ultravioleta (48).

### **C) Efectos indirectos.**

La TFD ejerce también un efecto sobre las estructuras adyacentes a las células o tejidos diana, contribuyendo al efecto final del tratamiento. Estas estructuras son la vascularización, la matriz extracelular y la activación del sistema inmunológico (figura 3) (48).

#### **- Regulación de la angiogénesis:**

La vascularización parece ser la diana más crítica del fotodaño indirecto. Como resultado del daño directo inducido por la TFD al endotelio vascular, se produce interrupción de la función barrera y exposición de la membrana basal vascular. Esto produce la activación de las plaquetas, de polimorfos nucleares neutrófilos y la liberación de agentes proagregantes, dando lugar a la constricción de arteriolas y oclusión trombótica de vénulas con la consiguiente hipoxia de la lesión tratada y privación de nutrientes. En el caso de la TFD con ALA, se producen éstasis sanguíneo en el tumor durante e inmediatamente

después del tratamiento (53). Tras la sesión de TFD con ecografía doppler se demuestra una crítica disminución del flujo sanguíneo, que persiste hasta 24 horas (54).

- Regulación de la matriz extracelular:

Se ha observado que la TFD influye en las proteínas que regulan la matriz extracelular. En concreto aumenta la expresión y activación de metaloproteinasas (MPP) y disminuye la expresión de sus inhibidores, proteínas que regulan el metabolismo de la matriz extracelular. Esto puede contribuir por un lado a frenar la proliferación tumoral y por otro al excelente resultado cosmético de la TFD (55).

- Efecto inmunológico:

La TFD pone en marcha una serie de mecanismos inmunológicos antitumorales como la activación antitumoral de las células inflamatorias y la reacción inmune específica frente al tumor.

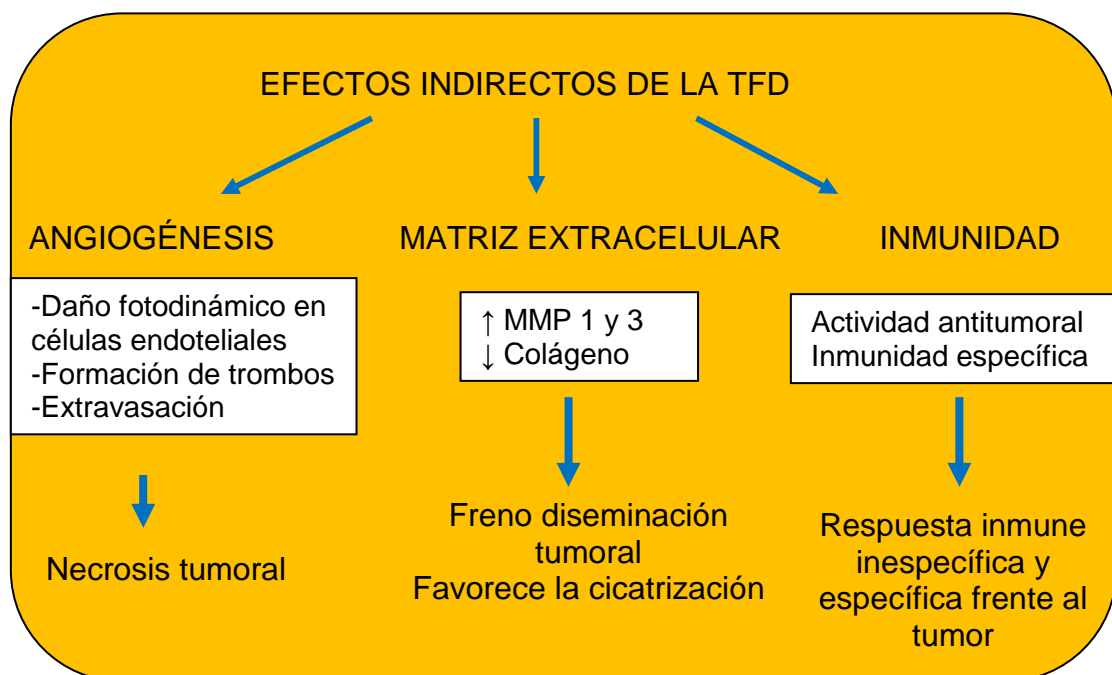
Se liberan potentes mediadores de la inflamación, como reactantes de fase aguda, sustancias vasoactivas, componentes del complemento, peroxidasas, proteinasas, factores de crecimiento y otros inmunorreguladores. Así se ha demostrado la producción de interleucinas (IL) 1 $\beta$ , 2, 6, 8 y 10, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferón  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) y factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) con fotosensibilizantes porfirínicos. Estas señales inflamatorias inician un reclutamiento de neutrófilos, los cuales al liberar radicales libres de oxígeno y enzimas lisosomales inducen daño en las células y en los vasos. Posteriormente se produce la llegada de mastocitos, que junto con los neutrófilos forman la respuesta inmune no-específica. Más tarde acuden los macrófagos y los monocitos, que eliminan los remanentes celulares tumorales y procesan los antígenos específicos

del tumor, presentándolos en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC II). Esto permite el reconocimiento de epítomos específicos tumorales por los linfocitos CD4, lo que genera la producción de linfocitos T citotóxicos específicos frente al tumor (56).

Todo esto genera una respuesta inmune específica sistémica frente al tumor, con memoria inmunológica, lo que representa una ventaja frente a otras terapias tumorales como la radioterapia, quimioterapia o cirugía (21).

También la TFD puede modificar reacciones inmunológicas y disminuir la intensidad de determinadas enfermedades inmunes a dosis bajas. Esto supondría la base para su utilización en dermatosis inflamatorias, que actualmente se tratan con fototerapia de luz ultravioleta (48).

**Figura 3.** Efectos indirectos de la TFD.



## **Seguridad y tolerabilidad:**

Las contraindicaciones establecidas para la TFD incluyen pacientes con fotosensibilidad, porfirias u otras enfermedades que puedan ser provocadas o agravadas por exposición lumínica, y las alergias a porfirinas, ALA o algún componente de la formulación usada.

En contraste con algunas modalidades terapéuticas convencionales dirigidas contra el cáncer, la TFD tiene comparativamente pocos y transitorios efectos adversos, la mayoría locales, siendo los efectos adversos sistémicos prácticamente inexistentes en la TFD dermatológica (tabla 5) (21,57,58).

**Tabla 5.** Efectos adversos locales de la TFD con ALA o MAL.

<b>Efecto Adverso</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Tratamiento</b>
Dolor	90%	Frío local, interrupción de la luz, analgesia
Eritema	90%	Frío local Corticoide tópico
Edema	20-30%	Frío local Corticoide tópico
Costras	30%	Fomentos y queratolíticos
Descamación	70%	Hidratantes calmantes
Vesículas/Pústulas	2%	Fomentos y antibióticos
Habón	5%	Frío local Corticoide tópico
Hipopigmentación		Mejora con el tiempo
Hiperpigmentación		Mejora con el tiempo Hidroquinona

## **Dolor:**

Un fenómeno común durante la exposición lumínica es el hecho de que los pacientes experimentan dolor quemante y/o escozor, restringido al área iluminada, este es el efecto adverso local más frecuente de la TFD, por tanto, lo valoraremos más a fondo en este estudio. El dolor se puede clasificar según su duración, patogenia, localización, curso, intensidad, factores pronósticos de control del dolor, y finalmente, según la farmacología (59).

### Según su duración:

- Agudo: limitado en el tiempo, con escaso componente psicológico.
- Crónico: ilimitado en su duración, se acompaña de componente psicológico.

### Según su patogenia:

- Neuropático: producido por estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante, quemante, acompañado de parestesias y disestesias, hiperalgesias e hiperestesias.
- Nociceptivo: se divide en somático y visceral.
- Psicógeno: interviene el ambiente psicosocial que rodea al individuo, necesita aumento constante de las dosis de analgésicos con escasa eficacia.

### Según localización:

- Somático: por excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos. Es un dolor localizado, punzante y que se irradia siguiendo trayectos nerviosos.
- Visceral: por la excitación anormal de nociceptores viscerales. Dolor mal localizado, continuo y profundo.

Según el curso:

- Continuo: persistente a lo largo del día y no desaparece.
- Irruptivo: exacerbaciones transitorias del dolor en pacientes con dolor de fondo estable y controlado.

Según intensidad:

- Leve: puede realizar actividades habituales.
- Moderado: interfiere con las actividades habituales.
- Severo: interfiere con el descanso.

Según factores pronósticos de control del dolor:

- Buen pronóstico: dolor visceral, óseo o de partes blandas, dolor no irruptivo, no existencia de distrés emocional, se controla sin incremento rápido en la escala de opioides y no antecedentes de enolismo o adicción a drogas.
- Mal pronóstico al no responder a la estrategia analgésica habitual: dolor neuropático, mixto o de causa desconocida, dolor irruptivo, existencia de distrés emocional, necesita un incremento rápido de la dosis de opioides y antecedentes de enolismo o adicción a drogas.

Según farmacología:

- Responde bien a los opiáceos.
- Parcialmente sensibles a los opiáceos.
- Escasamente sensible a los opiáceos.

El dolor durante la realización de la TFD, comienza a los pocos segundos de iniciar la iluminación y continúa durante algunas horas, con intensidad disminuida. Las molestias alcanzan una meseta a los 6 minutos de irradiación lumínica y decrecen entre un minuto y 24 horas después del final del tratamiento. Esto podría estar relacionado con la disminución progresiva del nivel de FS en la lesión, que es mayor al



principio cuando el dolor también lo es, y explicaría, además, la menor intensidad del dolor en sesiones sucesivas cuando la captación del FS es menor al ser menor la masa de células diana que permanecen viables en el tejido (60).

La causa del dolor no está del todo aclarada. Estudios sobre monitorización de la temperatura han demostrado que los tumores cutáneos alcanzan temperaturas entre 39,5-42,5 °C durante la TFD, mientras que en el área irradiada no tratada con ALA, fue de 2-4 °C más alta (61,62). Sin embargo, el dolor fue asociado sólo al área tumoral lo que sugiere que la quemazón y/o escozor durante la TFD son el resultado del proceso fotoquímico más que de la hipertermia. Además existen evidencias de que la severidad de estos efectos de calor y dolor están relacionados también con la longitud de onda aplicada, de forma que las longitudes más cortas (luz verde en lugar de roja) parecen causar menos dolor.

En cualquiera de los casos, se piensa que la causa del dolor es debida a una combinación de la hipertermia alcanzada por el tejido diana durante el proceso, y una intensa estimulación nerviosa por las especies de oxígeno reactivo formadas. Las especies de oxígeno reactivo conducen a una oxidación de los lípidos de membrana, entrecruces de proteínas y daño oxidativo del ADN. La activación de los factores de complemento induce daño de membrana, activación de mastocitos, quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. La degranulación de los mastocitos puede ser un factor adicional responsable de la quemazón y hormigueo durante la TFD. La propia inflamación de la lesión libera mediadores del propio tejido dañado, de las células del sistema inmune y de las plaquetas, mediadores como la bradiquinina, factores de coagulación, histamina, serotonina,

potasio, interleuquinas, neuropéptidos, etc. Los nociceptores poseen receptores para muchas de estas sustancias, activando las neuronas o disminuyendo su umbral de respuesta, lo cual hace que se desencadene el dolor (60).

Se han realizado estudios donde se medía la intensidad del dolor en función del tipo de lesión a tratar, el grado de fluencia aplicado y la fluorescencia emitida. Entre estos estudios destaco el desarrollado por Wiegell, Wulf y colaboradores (63), donde se trataron con MAL y luz roja lesiones de acné y QA faciales, se utilizaron dos fluencias ( $34 \text{ mW cm}^2$  y  $68 \text{ mW cm}^2$ ), se fotografió la fluorescencia emitida y mediante un programa informático (MatLab<sup>®</sup>) se calculó su intensidad. La intensidad del dolor se relacionó con la intensidad del área de fluorescencia, con el grado de fluencia utilizado, la localización y el tipo de lesión tratada, siendo más dolorosas las lesiones de acné que las QA.

En el año 2011 se publicó un estudio de Apalla y colaboradores (64), donde se comparó la fluencia con la intensidad del dolor y la respuesta terapéutica de las QA en la TFD, se utilizaron 3 fluencias (25 mW, 50 mW y 75 mW) observándose una mayor intensidad de dolor con 75 mW y ninguna diferencia en esa intensidad entre los grupos de 25 y 50 mW ( $p=0,000$ ), y no encontraron diferencias en la respuesta terapéutica entre los tres grupos durante 1 año de seguimiento. En 2013, Piffaretti y colaboradores (65), realizaron un estudio con 25 pacientes evaluando la intensidad del dolor, la intensidad de la fluorescencia y la mejora clínica. Como conclusión, han observado que, no el nivel de dolor, pero sí el de intensidad de fluorescencia previa al tratamiento va asociado a una mayor eficacia terapéutica.

Por tanto, los factores implicados en la intensidad del dolor son (58,66-70):

- Localización de la lesión: el cuero cabelludo, la nariz y los pabellones auriculares son zonas en las que los pacientes refieren más dolor, es decir, en la cabeza se siente más dolor que en el tronco, y el tronco es más doloroso que las extremidades (71).
- Tipo de lesión: las queratosis actínicas son más dolorosas que los epitelomas.
- Daño actínico: la piel fotodañada presenta más dolor que la piel sana.
- Tamaño de la lesión: a mayor tamaño, mayor dolor (71).
- La presencia de ulceración produce más intensidad de dolor.
- Sexo: hombres mayor dolor que mujeres.
- Área de fluorescencia: cuanto más amplia es el área de fluorescencia antes de la iluminación, mayor es el dolor.
- Fluencia: a mayor fluencia (densidad de energía), mayor dolor.
- Dosis de tratamiento: a mayor dosis acumulada, mayor dolor.
- Fototipo del paciente: mayor dolor en los fototipos claros (I-II).
- Tipo de luz: luz roja más dolorosa que luz verde.
- Tipo de FS: ALA provoca más dolor que MAL.
- Grado de eritema: a mayor eritema hay mayor vasodilatación, lo que conlleva más aporte de oxígeno y que se formen más reactantes provocando mayor dolor. Además, a más vasodilatación más penetra el FS.
- Fraccionamiento de la dosis: las dosis fraccionadas son mejor toleradas y conservan la misma eficacia.

Para aliviar este dolor se pueden utilizar medidas antes y durante la iluminación (tabla 6). Medidas como agua fría o ventiladores durante la iluminación, fraccionar la dosis de luz o la

administración de algún analgésico oral o anestesia local previa a la iluminación. El fraccionamiento de la dosis de luz, consistiría en interrumpir la iluminación hasta que el paciente refiera alivio del dolor, esto permite además, la reoxigenación de la zona tratada aumentando así la acción fotodinámica, aunque esta hipótesis todavía no está corroborada en la clínica. Wiegell y colaboradores (72) realizaron un estudio comparativo sobre la utilización de frío y la interrupción de 3 minutos de la iluminación durante la TFD en QA, observándose una mayor reducción del dolor con la interrupción de la luz, en una escala de valoración del dolor del 1 al 10, se redujo 3,3 frente a 1,2 del frío.

La infiltración local de anestesia es eficaz en lesiones localizadas, siendo más complicado su uso en amplias áreas con múltiples lesiones. No obstante, no se recomienda el empleo de anestésicos con vasoconstrictores puesto que es necesario un aporte adecuado de oxígeno a la lesión durante el tratamiento. Los bloqueos nerviosos mediante anestesia regional son los más empleados en los protocolos de TFD, sobre todo si se tratan áreas extensas, y especialmente en frente y cuero cabelludo, incluso se han realizado estudios donde se trataban dos regiones simétricas en la cabeza con múltiples QA, anestesiando únicamente un lado, siendo la respuesta terapéutica excelente en ambas zonas, pero el paciente prefería el tratamiento de la zona anestesiada al carecer de dolor, prefiriendo la utilización de anestesia troncular en futuras sesiones (73-75).

Halldin y colaboradores (76) han realizado un estudio con estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) para disminuir el dolor durante la TFD en QA. Esta técnica se ha usado tanto para dolores agudos como crónicos, y consiste en un estimulador externo y electrodos que se colocan en la piel, en estos casos, en la zona de tratamiento, en el mismo dermatoma del área a tratar. Se produjo una

media de reducción del dolor de 8,1 puntos en la escala visual analógica utilizada para valorar el grado de dolor. Por tanto, parece muy efectivo, aunque hacen falta más estudios para confirmarlo.

No se recomienda la aplicación de anestésicos tópicos, como las cremas de xilocaína (EMLA<sup>®</sup>), durante la incubación del ALA/MAL porque su alto pH podría inactivar químicamente al FS y no son eficaces para controlar el dolor.

El uso de antiinflamatorios es controvertido, en general se prefiere no usarlos, ya que la inflamación interviene en la efectividad de la TFD, y por tanto, no se debe bloquear.

Y por último, tanto en mi experiencia personal como en algunas publicaciones (21,58), se ha observado que la conversación amena durante la iluminación alivia el dolor del paciente o lo hace más llevadero (talk-anesthesia).

**Tabla 6.** Estrategias para disminuir el dolor (60).

<b>Disminuir dolor antes de iluminación</b>	<b>Disminuir dolor durante iluminación</b>
Benzodiazepinas	Ventilador de la lámpara de luz
AINEs	Secador / ventilador manual
Anestésicos tópicos	Agua o suero salino fríos
Anestesia local	Sprays de lidocaína
Bloqueos nerviosos	Nitrógeno líquido
Anestesia epidural o general	Anestesia de aire frío

### **Otros efectos adversos locales:**

El curso normal de la respuesta clínica a la TFD implica la aparición de otros efectos adversos como la presentación de costra, descamación, eritema y edema que, generalmente, se resuelven entre 1 y 4 semanas y no suelen requerir tratamiento. El eritema es el efecto adverso más frecuente tras la iluminación con una duración de días, aunque a veces dura 2 semanas. Las costras son más frecuentes si presenta un daño actínico intenso o la zona es rica en glándulas sebáceas, como puede ser la nariz.

En otras ocasiones pueden aparecer disestesias, excoriaciones, urticaria localizada en la zona tratada, exudación, ampollas, necrosis o ulceración (77).

Uno de los efectos adversos que puede ocurrir es la aparición de hiper o hipopigmentación residual del área tratada, observado en un 10-30% de los casos (57). Estudios en piel sana demostraron que la hiperpigmentación es dosis-dependiente del ALA, ocurriendo a las 48-72 horas del tratamiento, aumentando durante las dos semanas posteriores y es más frecuente en piel oscura o al tratar CBC pigmentados (78). En general, estos cambios pigmentarios son más frecuentes en los CBC que en las QA, no suelen ser intensos y mejoran con el paso del tiempo.

Otros efectos secundarios infrecuentes son los quistes de millium, atrofia y cicatrices superficiales.

Se han observado casos de pústulas, aparecen en el 2% de los pacientes, son estériles y se resuelven en unos días sin alterar el buen resultado cosmético, histológicamente se ha demostrado que son una consecuencia del daño en la pared folicular con invasión de leucocitos, por tanto es una foliculitis aséptica en zonas pilosas o de mucha densidad pilosebácea.

También puede ocasionar pérdida de pelo. Se ha observado después de tratamientos sobre amplias áreas de enfermedad de Bowen y CBC, en zonas de piel no pertenecientes al cuero cabelludo (79,80).

### **Efectos adversos sistémicos:**

La fotosensibilidad cutánea generalizada u ocular durante varios días o semanas es un efecto adverso importante de la TFD, pero cuando se utilizan FS sistémicos. En la TFD dermatológica la fotosensibilidad aparece en la zona de aplicación del FS, puede durar unas 24-48 horas tras el tratamiento, está en el rango de la luz visible, por lo que los fotoprotectores convencionales no suelen proporcionar gran protección. Se aconseja, por tanto, permanecer en casa o llevar la zona cubierta con un apósito durante ese tiempo (58).

En cuanto al posible potencial carcinógeno de la TFD, éste no ha sido demostrado, dado que además este tratamiento no induce modificaciones covalentes del ADN, como he reseñado con anterioridad. Se han realizado estudios demostrando que la TFD induce niveles bajos de p53 y que las especies de oxígeno reactivos generados no producen daño del ADN por la vía de fosforilación de la p53, como se ha visto con el PUVA (81). La TFD no induce dímeros de pirimidina ciclobutano ni fotoproductos como ocurre con la radiación UV que induce lesiones en el ADN por mutaciones características de la p53 que se observan en cáncer de piel no melanoma (82). Bissonette (83) realizó estudios para comprobar si existían posibles efectos carcinogénicos con el empleo de múltiples sesiones de ALA con luz azul y observó que tanto el ALA aislado,

como la luz sola o la TFD mediante la combinación de ALA y luz azul, eran tratamientos seguros para el humano.

No obstante, y en conclusión, los resultados cosméticos de la TFD son excelentes, con frecuencia superiores a los de la crioterapia o cirugía, siendo los efectos secundarios poco importantes y fácilmente manejables, de los cuales, el dolor durante la iluminación es el más relevante (58). Además, los miembros del grupo de consenso sobre TFD, reunidos en el 2006, establecieron que los resultados de la TFD mejoran con la cantidad de eritema y descamación alcanzados después del tratamiento, de forma que la ausencia de enrojecimiento a las 24-48 horas de la sesión, generalmente, indican que la incubación del ALA/MAL no ha sido suficiente para alcanzar un efecto terapéutico, por lo que el tiempo de incubación debería aumentarse en las siguientes sesiones (84).



## **INDICACIONES**

### **Indicaciones aprobadas:**

La TFD es altamente eficaz en el tratamiento de tumores cutáneos epiteliales con excelentes resultados cosméticos, superiores a la crioterapia y cirugía. Las indicaciones aprobadas en Europa son: queratosis actínicas, carcinomas basocelulares superficiales y nodulares y, más recientemente, la enfermedad de Bowen (85). Y el régimen de tratamiento más utilizado es la aplicación sobre la zona a tratar de MAL en cura oclusiva a una concentración de 160mg/g durante 3 horas, posteriormente se retiran los apósitos oclusivos, se lava la zona con suero salino y se expone a una luz roja de 635 nm situada a unos 5-8 cm de distancia durante 7,5 minutos a 37 J/cm<sup>2</sup> (86,87).

**El carcinoma basocelular y el carcinoma epidermoide** cutáneo son los cánceres humanos más frecuentes, representan aproximadamente el 95% de los cánceres cutáneos no melanoma. El CBC no metastatiza pero sí puede invadir en profundidad, produciendo gran destrucción local y desfiguración del paciente, al igual que el CE, este además tiene capacidad de producir metástasis loco-regionales y muy raramente a distancia. Los tratamientos más habituales para el CBC superficial son la exéresis quirúrgica, la crioterapia con nitrógeno líquido, el curetaje más electrocoagulación o el imiquimod tópico. En el caso del CBC nodular localizado en la cara o si presentan un gran tamaño pueden requerir cirugías más complejas asociadas a mayor morbilidad y desfiguración. El uso de la TFD en el CBC tanto superficial como nodular, puede ser

especialmente útil en pacientes donde la cirugía está contraindicada, pacientes con múltiples lesiones, en localizaciones donde sea importante el resultado cosmético o como tratamiento adyuvante para la cirugía convencional o la cirugía de Mohs. En el año 2012, se publicó un estudio con 90 pacientes, en el que se recogió la tasa de recidivas del CBC tratado con TFD, diferenciando entre tumores superficiales y nodulares, como es lógico pensar, se ha encontrado una tasa de recidiva mayor en los CBC nodulares, un 28% de recidivas a los 12 meses frente a un 13% de los CBC superficiales,  $p= 0,008$  (88).

Kennedy y Potier fueron unos de los primeros en usar la TFD con ALA al 20% tópico más luz roja en 1990. Obtuvieron un 79% de respuestas en 300 CBC superficiales (9,10). Basset-Seguin y colaboradores, comparan la TFD frente a crioterapia, con porcentajes de curación similares y muy altos (97% versus 95%) (89). Rhodes y colaboradores compararon la eficacia de la TFD con MAL frente a la cirugía en el tratamiento del CBC nodular. Las tasas de respuesta fueron del 98% en los tratados mediante cirugía frente al 91% de los tratados con TFD (90).

Se recomienda la realización de dos sesiones de TFD separadas una semana, aunque en ocasiones pueden ser necesarias más sesiones, especialmente en los nodulares, donde la penetración del MAL y de la luz está más limitada por el grosor de la lesión. La TFD con MAL proporciona una media de curación del 80% en los CB superficiales después de dos sesiones con un periodo de seguimiento de 24 a 35 meses (89,90).

**La enfermedad de Bowen (EB)** es un carcinoma epidermoide *in situ*, intraepidérmico, que afecta a todo el espesor epidérmico. Se manifiesta, generalmente, como una lesión indolente, solitaria, de crecimiento lento y localización preferentemente en áreas fotoexpuestas. En la exploración se presenta como una placa eritematodescamativa de límites netos, poco infiltrada a la palpación y en ocasiones con formación de costras, cuyo diagnóstico diferencial clínico debe realizarse con un CBC superficial, un eccema o una placa de psoriasis. El estudio histológico muestra una acantosis epidérmica con presencia de queratinocitos atípicos, con alteración de la morfología normal, ausencia de maduración y mitosis que afectan a todo el espesor de la epidermis.

Las principales opciones de tratamiento de la EB incluyen la crioterapia, el curetaje, la escisión quirúrgica, la radioterapia local, el 5-FU tópico, láseres ablativos y la TFD (tabla 7) (91).

La eficacia de la TFD es comparable a cualquiera de las opciones terapéuticas disponibles y supera al 5-fluoruracilo y al láser (91,92), aunque no se recomienda su uso en el área perianal por la falta de estudios en esta localización (93). De forma global se obtienen tasas de curación entre el 90 y el 100% con dos sesiones, con unas tasas de recurrencia a los 12 meses entre el 0 y el 11% (94,95).

**Tabla 7.** Estudios comparativos entre ALA-TFD y otros tratamientos para la Enfermedad de Bowen (91).

Autor	Localización	Dosis	Resultado
Salim et al.	Cara, tronco y extremidades	5-ALA-TFD (20% ALA durante 4 horas + luz roja) vs 5-FU	- Respuesta completa en 88% con ALA y en 67% con 5-FU. -Al año: 82% respuesta completa con ALA y 48% con 5-FU.
Morton et al.	Cara, tronco y extremidades	MAL-TFD y Placebo-TFD vs 5-FU vs 1 crioterapia	-A los 3 meses: 93% respuesta con MAL-TFD, 83% con 5-FU y 86% con crioterapia. -A los 2 años: 18% MAL-TFD, 21% 5-FU y 23% crioterapia.
Morton et al.	Cara, tronco y extremidades	1 ALA-TFD vs 1 crioterapia. Repetir cada 2 meses si fuera necesario.	-Respuesta completa tras 1 tto: 50% crioterapia y 75% ALA-TFD. -Tras 2 ttos: 100% con ALA. -Tras 3 ttos: 100% con crioterapia.

**Las queratosis actínicas** son un estadio inicial del CE. Se manifiestan como máculo-pápulas eritematosas con escamas o costras en su superficie, de 1 a 3 mm de diámetro, aunque pueden llegar a 1 ó 2 cm, de textura rugosa, como papel de lija, a veces más palpables que visibles. Su larga evolución, de meses o años y su localización, en zonas fotoexpuestas (dorso de manos, cara, cuero cabelludo alopecico) también orientan al diagnóstico. En el estudio histológico se observan queratinocitos atípicos en las capas basales de la epidermis.

Aunque se estima que el 25% de estas lesiones son autorresolutivas, hasta un 8% pueden desarrollar un CE. Son una de las patologías más frecuentes en la práctica clínica del dermatólogo, su incidencia está en continuo aumento y se estima una prevalencia del 10% en la tercera década y hasta del 80% en la séptima década de la vida. El factor de riesgo fundamental para su desarrollo es la fotoexposición crónica e intensa, sobre todo en fototipos claros y en inmunodeprimidos, fundamentalmente en pacientes órgano-trasplantados, donde la incidencia de QA es mayor que en la población general, llegando a desarrollarlas un 40% de los trasplantados a los 5 años del trasplante, siendo entre 66-250 veces más frecuente el desarrollo de CE (96).

Su diagnóstico en la práctica habitual es clínico y el manejo terapéutico de estas lesiones suele ser conservador, utilizándose agentes farmacológicos tópicos, entre los que se encuentran los retinoides, el 5-fluoracilo, el diclofenaco, el imiquimod, láser y la terapia fotodinámica (TFD) (97). Las principales ventajas de esta última son el excelente resultado cosmético, permite tratar múltiples lesiones a la vez y obtiene tasas de curación similares, sino superiores, a los tratamientos ya establecidos.

La razón de tratar las QA es su capacidad de transformarse en carcinomas escamosos, que se estima en torno a un 8% de los casos (98). Debido a la incapacidad de predecir qué lesiones progresaran a invasoras muchos autores consideran que se deben tratar todas las QA. En los pacientes órgano-trasplantados, donde su incidencia es mayor, como he dicho con anterioridad, la TFD ha resultado también eficaz y segura, aunque sí se ha observado que el intervalo libre de enfermedad es menor, necesitando tratamientos precoces y más sesiones (96).

Además, actualmente se conoce la existencia de un área de cancerización o campo de cancerización alrededor de las QA y los CE. Este término fue acuñado por Slaughter en 1953 para todas las superficies epiteliales, incluida la piel, refiriéndose a que el cáncer no es un fenómeno celular aislado, sino una tendencia anaplásica adquirida por un grupo de células a la vez (99,100). Esta área delimitaría las zonas con alto riesgo de desarrollar QA o CE. En dichas áreas se han encontrado mutaciones en el gen p53, p16 o en el ras, lo que predispone a desarrollar determinadas neoplasias (101). El área de cancerización aparece en zonas fotoexpuestas de pacientes con fototipos claros y una exposición solar crónica, desarrollando múltiples QA. Estos pacientes suelen ser tratados con crioterapia o curetaje de lesiones puntuales, pero suelen desarrollar periódicamente más lesiones cercanas a las zonas tratadas previamente. Para esta área de cancerización la TFD proporciona la ventaja de permitir tratar grandes extensiones de piel y zonas predispuestas a desarrollar un CE a diferencia de la crioterapia, que es el tratamiento estándar con el que se compara en los estudios publicados (tabla 8) (91,102,103). Se han realizado estudios para intentar demostrar la eficacia de la TFD en la prevención del cáncer

cutáneo no melanoma (CCNM), como Apalla y colaboradores (104) en Grecia, donde se trataron pacientes que habían tenido CCNM en cara o cuero cabelludo y presentaban QA en esas regiones, se les aplicó TFD-ALA en una zona y TFD-placebo en la zona contralateral con seguimiento de 12 meses. Se observó un menor número de lesiones donde se había aplicado TFD-ALA demostrando su potencial como tratamiento preventivo en el desarrollo de CCNM en piel fotodañada. Sin embargo, no existen hasta la fecha muchos estudios comparativos con otros tratamientos de campo como el imiquimod, el diclofenaco y el 5-fluorouracilo (5-FU) (97). Guillén y colaboradores (105) han realizado un estudio, muy reciente, de tolerancia y satisfacción del paciente ante la TFD y el imiquimod para tratar QA, con resultados muy similares aunque ligeramente superiores para la TFD. Y la combinación de ambos tratamientos también se ha reseñado como una opción terapéutica interesante. En la (tabla 9) se recopilan todos los estudios realizados hasta la actualidad utilizando la TFD como tratamiento único de las QA o en comparación con otros (97). Siguiendo las nuevas indicaciones sobre el sistema de graduación recomendado basado en la evidencia de la SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (106), se considera que la TFD para el tto de las QA tiene un nivel de evidencia 2++ y grado de recomendación B, (tabla 10).

**Tabla 8.** Estudios comparativos en el tratamiento de las QA.

<b>Autor</b>	<b>Localización</b>	<b>Dosis</b>	<b>Resultados</b>
Szeimies RM et al.	Cuero cabelludo, cara y extremidades	MAL 3 horas +TFD+ luz roja (75J/cm <sup>2</sup> ) vs crioterapia	Eficacia MAL 69% y crioterapia 75%. Resultado cosmético MAL 96% y de crioterapia 81%.
Lang et al. Lubritz et al. Pariser et al.	Cara y cuero cabelludo	MAL-TFD vs crioterapia, 2 tratamientos separados por 1 semana	MAL 68% un tto y 90% los dos ttos y crioterapia 71%. Hipopigmentación 29% con crioterapia y 6% con TFD.
Kasche et al.	Cara y cuero cabelludo	MAL-TFD con luz roja (100J/cm <sup>2</sup> )	MAL: 19% interrumpieron el tto por dolor. ALA: 54% interrumpieron el tto por dolor.
Kurwa et al.	Manos	5-ALA-TFD en una sesión vs 5-FU (2 veces al día / 2 semanas)	5-ALA: 73% mejoría 5-FU: 71% mejoría
Gold et al.	Cara	IPL-ALA-TFD vs IPL solo	IPL-ALA-TFD: 78% resolución IPL: 54% resolución
Freemann et al.	Cara	MAL-TFD vs crioterapia	Respuesta completa: 91% TFD y 68% crioterapia.
Morton et al.	Cara y cuero cabelludo	MAL-TFD vs crioterapia	Respuesta completa: 89% TFD y 86% crioterapia. Menos efectos adversos y mejor cosmética para TFD.



**Tabla 9.** Tfd como tratamiento de QA (97).

Estudio	Pacientes (lesiones)	Rev tras TFD	Grupos Ttos	Eficacia	A.P.	Datos estadísticos
Jeffes 2001	36 (≥4 QA por zona) Cara, cc.	Sem 8 y 16	TFD-ALA vs Vehículo	85% vs 17% RC	No	NS por muestra insuficiente p<0.001
Szeimies 2002	202 (1-10 QA por zona) Cara,cc, otros	3 m	Criot vs MAL-TFD	75% vs 69% RC	No	NS
Pariser 2003	80 (4-10 QA por zona) Cara,cc.	3m	2xMAL-TFD vs Placebo-TFD 570-670 nm	89% vs 38% RC 82% vs 21% RC	No	p<0.001
Freeman 2003	204 (1-28 QA por zona) Cara,cc.	3m	2x MAL-TFD vs 1xCrioterapia vs Placebo-TFD 570-670 nm	91% vs 69% vs 30% RC	No	p<0.001
Piacquadio 2004	243 (4-7 QA) Cara y cc.	3m	ALA-TFD vs Placebo-TFD	73% vs 8% RC	No	p<0.001
Tarstedt 2005	211 (≤10 QA) Cara y cc.	3m	1xMAL-TFD vs 2x-MAL-TFD	81% vs. 87% RC	No	No inferior
Morton 2006	119 (3-20 QA) Cara y cc.	24 sem	2xcriot vs MAL-TFD	86.1% vs 89.1% RC	No	NS
Pariser 2008	96 (4-10 QA) Cara y cc.	3m	2xMAL-TFD vs Vehículo-TFD	86.2% vs 52.2%RC 59.2% vs 14.9%	No	p<0.0001
Kaufmann 2008	121 (≥4 QA) Tronco y Extremid	3m	MAL-TFD vs 2x crioterapia	76% vs 88%RC	No	p<0.002
Wiegell 2009	30 (572 vs 535 QA)	3m	16% vs 8% MAL-TFD	76.9% vs 79.5% RC	No	NS
Szeimies 2009	131 (4-10 QA) Cara y cc.	3m	2xMAL-TFD vs Placebo-TFD 630 nm	83.3% vs 28.7% RC 68.4% vs 6.9% RC	No	p<0.001 para ambos
Sotiriou 2011	33 (≥4 QA) Cara y cc.	3 y 12 m	2xALA-TFD en 7d vs iluminación fraccionada a las 4 y 6h. 570-670 nm	89.5% vs 96.1% RC en 3m 85.4% vs 93.8% RC en 12m	No	p<0.05 para ambos
Szeimies 2010	4 – 8 QA Cara y cc.	3m	ALA-TFD vs Placebo-TFD	64% vs 11% RC	Si	p<0.0001
Dirschka 2012	4 – 8 QA Cara y cc.	Sem 3 y 12	BF-200 ALA-TFD (n = 248) vs crema ALA-TFD (n = 247) Vs Placebo-TFD (n = 76)	78.2% vs 64.2% vs 17.1% RC	No	BF-200 vs Placebo p<.0001 BF-200 vs MAL p<0.05

RC: respuesta completa, NS: no significancia, cc: cuero cabelludo.

**Tabla 10.** Criterios de evidencia y niveles de recomendación según SIGN.

**Niveles de evidencia:**

**1++:** Meta-análisis, revisiones sistemáticas o ensayos controlados randomizados de alta calidad, o ensayos controlados randomizados con muy bajo riesgo de sesgo.

**1+:** Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas o ensayos controlados randomizados con bajo riesgo de sesgo.

**1-:** Meta-análisis, revisiones sistemáticas o ensayos controlados randomizados con riesgo alto de sesgo.

**2++:** Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos-control bien diseñados.

Estudios de cohortes o casos-control bien diseñados con muy bajo riesgo de sesgo o confusión y probabilidad alta de que la relación sea causal.

**2+:** Estudios de cohortes o casos-control bien diseñados con bajo riesgo de sesgo o confusión y probabilidad moderada de que la relación sea causal.

**2-:** Estudios de casos-control o de cohortes con alto riesgo de sesgo o confusión y alto riesgo de relación no causal.

**3:** No estudios analíticos, sino casos clínicos o series de casos.

**4:** Opinión de expertos.

**Grados de recomendación:**

**A)** Al menos un meta-análisis, revisiones sistemáticas o ensayos controlados randomizados de nivel de evidencia 1++, que puede aplicarse a la población.

O estudios con nivel de evidencia 1+, que puede aplicarse a la población demostrando resultados globales consistentes.

**B)** Estudios con nivel de evidencia 2++ que puede aplicarse a la población demostrando resultados globales consistentes.

O evidencia extrapolada de estudios 1++ ó 1+.

**C)** Estudios con nivel de evidencia 2+ que puede aplicarse a la población demostrando resultados globales consistentes.

O evidencia extrapolada de estudios 2++.

**D)** Nivel de evidencia 3 ó 4.

O evidencia extrapolada de estudios 2+.

## **Indicaciones en desarrollo:**

Dermatosis en las que se ha ensayado la TFD:

Series largas de pacientes:

- Linfoma cutáneo de células T
- Acné
- Psoriasis
- Verrugas vulgares
- Condilomas acuminados

Series cortas:

- Carcinoma escamoso
- Metástasis cutáneas
- Queratoacantoma
- Hiperplasias sebáceas
- Linfoma primario cutáneo de células B
- Liquen escleroso y atrófico
- Morfea
- Alopecia areata
- Liquen plano oral
- Hirsutismo
- Eritroplasia de Queyrat
- Queilitis actínica
- Neoplasia vulvar intraepitelial
- Infecciones por dermatofitos
- Leishmaniasis cutánea

Casos aislados:

- Sarcoma de Kaposi
- Melanoma amelanótico
- Queloides
- Granuloma anular
- Poroqueratosis actínica
- Linfadenosis benigna cutis
- Hailey-Hailey
- Nevus sebáceo
- Rosacea
- Hidrosadenitis
- Paget extramamario
  
- Epidermodisplasia verruciforme

Para describirlas mejor, las agruparemos en patología tumoral, dermatosis hereditarias, patología inflamatoria, lesiones vasculares, patología infecciosa, rejuvenecimiento y depilación (107).

### **Patología tumoral:**

#### 1) Linfoma cutáneo de células T (LCCT):

El LCCT es una neoplasia de linfocitos T cooperadores CD4+ que afecta inicialmente a la piel y, después de un lapso variable, puede extenderse a médula ósea, linfocitos sanguíneos, ganglios linfáticos y diversos órganos internos. Las manifestaciones cutáneas típicas generalmente evolucionan en diversos estadios de mancha, placa y tumor. Su frecuencia de presentación es de aproximadamente 0.3 casos por 100.000 habitantes por año, siendo más del 80%

mayores de 45 años. La mayoría de los pacientes presentan lesiones localizadas, en forma de placa o tumor, en ellos, lo ideal es aplicar tratamiento tópico y realizar seguimiento, ya que el curso suele ser lento y poco agresivo. Hay múltiples opciones de tratamiento en esta situación: corticoides tópicos, mostaza nitrogenada tópica, PUVA, radioterapia, escisión, láser CO<sub>2</sub> y en algunos casos, se puede utilizar la TFD (108).

Boenhcke demuestra, usando varios FS y aplicando luz roja, que el FS es captado mayoritariamente por los linfocitos de la placa y que éstos se inactivan al aplicar la luz (109,110). Orestein encuentra que las células malignas de las placas de LCCT tienen una mayor capacidad de transformar ALA en ppIX que los linfocitos de sangre periférica (111). Se ha sugerido que la mayor susceptibilidad de los linfocitos malignos al FS se debe a que los linfocitos activados expresan más cantidad de CD71 (receptor de transferrina) y por ello son capaces de captar más hierro y por tanto producir más ppIX (112). Las placas de LCCT muestran fluorescencia que se localiza selectivamente en las áreas afectadas.

Hasta el momento hay algunas pequeñas series de pacientes con LCCT tratados con TFD (108). Todos ellos usan longitudes de onda largas (luz roja o luz visible) para conseguir penetrar hasta la dermis profunda. De los estudios que hay hasta ahora, se puede concluir que beneficia a la mayoría, pero no a todos. Se obtienen períodos de remisión variables, entre 4 meses y 4 años. La remisión completa requiere al menos 4-5 sesiones. Las lesiones en remisión continúan teniendo linfocitos atípicos en la dermis, necesitando seguimiento posterior para detectar precozmente una recidiva tumoral.

No hay un protocolo establecido de tratamiento, algunos autores tratan desde 1-2 sesiones semanales hasta una vez al mes.

Por tanto, la TFD parece una opción válida en el tratamiento de los LCCT y podría beneficiar a pacientes con lesiones localizadas y resistentes a los tratamientos habituales. Aunque se necesitan más trabajos para optimizar los parámetros de este tratamiento. Puesto que inactiva, pero no elimina, los linfocitos de la placa y dado que los periodos de remisión son muy variables, precisa monitorización después del tratamiento para valorar la recurrencia.

## 2) Metástasis cutáneas:

Se ha utilizado la TFD en metástasis cutáneas de carcinoma de mama como tratamiento paliativo. El FS es sistémico con resultados variables, una tasa de curación entre el 33% y el 88%, y respuesta parcial del 55% (108,113,114).

## 3) Enfermedad de Paget:

La enfermedad de Paget cutánea es un proceso que se localiza característicamente en la mama, donde se acompaña de un carcinoma intraductal subyacente. Las localizaciones extramamarias más frecuentes son las regiones perigenital y perianal, axilas, zona umbilical y preesternal y sólo se acompañan de neoplasia interna en el 12-25%, generalmente digestiva o genitourinaria. En localización extramamaria no es frecuente y suele considerarse como una lesión premaligna, con escasa capacidad de diseminación. En todas ellas, la histología muestra las células de Paget (con citoplasma claro abundante y sin puentes intercelulares con los queratinocitos adyacentes). El tratamiento de la enfermedad de Paget extramamaria es quirúrgico, aunque recidiva frecuentemente porque la afectación

suele ser mayor de lo que se aprecia clínicamente. En ocasiones la extensión hace imposible el abordaje quirúrgico de la zona, surgen como alternativas entonces el imiquimod tópico (115), radioterapia (116) y ahora se está tratando de desarrollar la TFD. Esta puede eliminar la lesión por completo, reducirla para permitir un mejor abordaje quirúrgico o servir para delimitar la lesión, usando el diagnóstico por fluorescencia previo a otro tto como puede ser el láser de CO<sub>2</sub>, ya que las lesiones de la enfermedad de Paget muestran aparentemente fluorescencia selectiva en las zonas afectadas (108,117,118).

#### 4) Sarcoma de Kaposi:

Se han realizado varios estudios con FS sistémicos y longitudes de onda altas. Las tasas de respuestas son moderadas con respuestas parciales la mayoría de pacientes, por lo que su uso debería ser cauteloso (108).

#### 5) Queratoacantoma:

Es un tumor epitelial habitualmente benigno muy frecuente, localizado sobre todo en áreas fotoexpuestas, de crecimiento rápido e involución espontánea. Generalmente solitario, pero puede haber formas múltiples y eruptivas. Calzavara trata con éxito a cuatro pacientes con queratoacantoma, utilizando ALA al 20% y láser de colorante pulsado (108, 119).

## 6) Eritroplasia de Queyrat:

Es un carcinoma espinocelular intraepidérmico que se localiza en la mucosa genital, habitualmente en glande, clínicamente se presenta como una mancha o placa roja intensa, de bordes netos, superficie lisa y crecimiento excéntrico muy lento. Se ha utilizado la TFD con buenos resultados (108).

### **Dermatosis hereditarias:**

#### a) Poroqueratosis actínica superficial diseminada ( PASD):

La poroqueratosis es una entidad clínica que se manifiesta por el desarrollo de pápulas o placas hiperqueratósicas en la piel, de aspecto anular con reborde elevado y filiforme, que se expande en sentido centrífugo. El hallazgo histológico característico es la presencia en la epidermis de una columna de células paraqueratósicas denominada laminilla cornoide. Clínicamente se han descrito, al menos, cinco formas clínicas de la enfermedad, posiblemente todas estén relacionadas entre sí, serían la poroqueratosis de Mibelli, la poroqueratosis diseminada superficial y la actínica diseminada superficial, la poroqueratosis palmo-plantar diseminada, la poroqueratosis lineal y la puntiforme. El mecanismo de transmisión descrito en la mayoría de los casos es autosómico dominante, aunque estudios familiares sugieren que pueda tratarse de un mismo trastorno genético con diferente expresividad clínica.

La PASD constituye la forma clínica más frecuente, principalmente en mujeres, con distribución de las lesiones en zonas fotoexpuestas. No existe un tratamiento ideal para la PASD, se utilizan queratolíticos,



crioterapia, tacalcitol, calcipotriol, imiquimod y retinoides tópicos con resultados variables. Se han publicado varios artículos de pacientes con PASD tratados mediante TFD con resultados diversos, desde no respondedores a respuesta completa (120,121). En mi experiencia personal, solo he tratado con TFD una paciente de PASD que tenía gran afectación de antebrazos y tuvo una respuesta excelente al tto, siendo necesarias unas 4 sesiones por extremidad.

b) Pénfigo benigno familiar o enfermedad de Hailey-Hailey ( EHH):

La EHH es una rara genodermatosis autosómica dominante de curso crónico causada por una mutación en el cromosoma 3q. Suele debutar en la adolescencia y cursa con la formación de placas eritemato-anaranjadas en los pliegues axilares y en la región genital y perianal. La sospecha clínica se confirma con el estudio histológico en el que se encuentra una acantolisis suprabasal de los queratinocitos. Los tratamientos de la EEH incluyen corticoides tópicos, análogos tópicos de la vitamina D, inmunomoduladores tópicos y retinoides orales. Se han ensayado otros tratamientos como láseres ablativos, láser de colorante pulsado y TFD. Esta última con buenos resultados, pero sólo en casos aislados (122).

**Patología inflamatoria:**

i. Psoriasis:

La psoriasis es una de las enfermedades inflamatorias más frecuentes de la piel. Es una enfermedad universal y su prevalencia oscila entre el 1 y el 3% de la población, apareciendo

fundamentalmente, sobre la segunda década de la vida. La etiopatogenia está relacionada con una predisposición genética poligénica asociada a diversos factores desencadenantes como estrés, traumatismos, infecciones y medicamentos. La forma clínica de presentación más común es la placa eritemato-descamativa, bien delimitada, localizada en codos, rodillas y cuero cabelludo. La evolución de la enfermedad es impredecible y suele cursar en brotes. Hasta el momento no existe ningún tratamiento definitivo de la enfermedad, se utilizan múltiples tratamientos tópicos, entre los que destaca el corticoide, y medicación sistémica como derivados de la vitamina A, fototerapia UVA o UVB, citostáticos y terapias biológicas (123).

La TFD puede ser una alternativa segura a estos tratamientos (124). En diversos estudios se ha analizado su mecanismo de acción que es múltiple, produce apoptosis de los linfocitos de la placa y disminución del número de linfocitos CD4 en comparación con las placas no tratadas (125), inhibe la producción de TNF alfa y la producción de IL-1 e IL-6 (126), se aprecia una normalización de la queratinización epidérmica y una disminución del marcador Ki67, que refleja la proliferación de la epidermis, disminuye el infiltrado inflamatorio y aumenta la neovascularización dérmica (127). Además de todo esto, se ha observado que el ALA es captado selectivamente en las placas de psoriasis y transformado en ppIX. Tras la aplicación de la luz, se observa fotoblanqueamiento, aunque curiosamente la fluorescencia dura una semana y no es homogénea debido a los cambios en el grosor del estrato córneo (128). Este grosor es determinante en la respuesta y justificaría la heterogenicidad de los resultados obtenidos con la TFD, puesto que la aplicación tópica del FS tiene una limitada capacidad de penetración, se obtienen mejores

respuestas en lesiones menos infiltradas o si se ha aplicado previamente un queratolítico. También se ha observado que responden mejor las lesiones menores de 8 cm y las localizadas en tronco. Respecto al número de tratamientos se ha observado que los regímenes múltiples son más eficaces (108).

Sin embargo, hay varios problemas que están limitando su empleo, como son el tratamiento de lesiones diseminadas, alto grado de dolor quemante por el empleo de dosis lumínicas más altas y la provocación del fenómeno de Koebner, por lo que se necesitan más estudios, incluso con nuevos FS y fuentes de luz para que la TFD sea considerada una opción terapéutica en la psoriasis.

ii. Liquen escleroso y atrófico (LEA):

El LEA es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, que afecta principalmente a la dermis superficial y conduce a una atrofia blanca de tipo cicatricial. Se localiza sobre todo en el área genital, donde produce sequedad, prurito grave y persistente y con frecuencia evoluciona hacia una atrofia severa e impotencia funcional. La localización extragenital es menos común, ocasionando fundamentalmente picor y lesiones inestéticas. El LEA es comúnmente recalcitrante y en ocasiones resistente a los tratamientos convencionales, que incluyen corticoides tópicos y sistémicos, tacrólimus tópico, testosterona tópica, retinoides orales, antimaláricos, crioterapia y la recientemente descrita TFD.

Hay varios estudios que evalúan la TFD en el LEA del área anogenital, (129). Hillemans trata 12 pacientes con LEA de la vulva con ALA al 20% y láser argón de 635 nm (80 J/ cm<sup>2</sup>). El tratamiento fue bien tolerado. En 10 de las 12 pacientes, mejoraba el prurito y en 2 se apreciaba mejoría clínica de las lesiones (130).

### iii. Morfea:

La morfea, también denominada, esclerodermia localizada o circunscrita, es una enfermedad inflamatoria del tejido conectivo que afecta principalmente a la dermis y grasa subcutánea, dando lugar a una esclerosis de tipo cicatricial. Es algo más frecuente en mujeres (2,6:1). Su etiología no está aclarada, pero se sabe que son tres los factores alterados que dan lugar a la esclerosis de la piel, daño vascular, activación de linfocitos T y producción alterada de tejido conectivo por los fibroblastos. Clínicamente se distinguen 4 formas, la morfea en placas, la más frecuente, la morfea lineal, la morfea generalizada y la asociada a otros procesos inflamatorios que conducen a esclerosis de la piel. Es excepcional que la morfea localizada progrese a sistémica, pero localmente sí puede afectar no sólo a la piel, sino también a músculo, fascia y hueso subyacente. En la exploración, inicialmente, aparecen una o varias placas eritemato-violáceas, levemente elevadas y de aspecto edematoso, que experimenta un crecimiento centrífugo, evolucionando, sin que el paciente note nada, hacia una zona central blanquecina que corresponde a tejido esclerótico de tipo cicatricial, con un halo violáceo alrededor que refleja la actividad de la placa. Con el paso del tiempo, la hiperpigmentación postinflamatoria predomina sobre la esclerosis blanca. El curso es variable, generalmente progresa durante 3-5 años y después se detiene. La localización más frecuente es tronco y extremidades. No se dispone de un tratamiento efectivo para la morfea. Se utilizan corticoides tópicos y sistémicos, imiquimod tópico, calcitriol tópico y oral, fototerapia (UVA, PUVA y baño-PUVA), metotrexato a dosis bajas, antipalúdicos, D-penicilamina, salazopirina y ciclosporina (131).

La morfea, en sus formas localizadas que no responden a los tratamientos habituales, puede ser tratada con TFD basándose en la acción de ésta sobre la matriz extracelular, la microvascularización y los mediadores de la inflamación. Karrer trata 23 lesiones en 5 pacientes con ALA al 20% y exposición a una fuente de luz no coherente (Waldman® 607-657 nm) con 10 J/cm<sup>2</sup>. Aplica de 25 a 43 sesiones, y todos los pacientes obtienen mejoría que persiste hasta 2 años después (132).

#### iv. Acné:

El acné vulgar es otra de las enfermedades cutáneas de interés actual en la investigación de la TFD, dada la destrucción selectiva que induce del *Propionibacterium acnes*. Aunque aún se desconoce el mecanismo exacto de actuación de la TFD en el acné, se postulan 4 formas: bactericida frente al *P. acnes*, daño de la glándula sebácea, disminución de la obstrucción folicular al mejorar el recambio de los queratinocitos y respuesta inmunológica (133). Se ha observado que el depósito de 5-ALA no sólo tiene lugar en las células epidérmicas sino también en las unidades pilosebáceas, donde ocurre un acúmulo preferencial, en el *P. acnes*, de coproporfirina III, protoporfirina y uroporfirina (134). Este dato apoya el empleo de la TFD en el tratamiento del acné. No obstante, la selectividad y acumulación en las glándulas dependerá del vehículo y tiempo de aplicación (135).

El primer estudio importante sobre el empleo de TFD en acné fue realizado, en el 2000, por Hongcharu y cols. quienes estudiaron el cambio en los porcentajes de secreción de sebo y de autofluorescencia de la bacteria en los folículos, la síntesis de protoporfirina en las unidades pilosebáceas y los cambios histológicos asociados. Uno de los hallazgos característicos observados por

Hongcharu y cols. (133) y, que posteriormente, ha sido descrito en otros estudios, es la aparición después de la TFD de una inflamación aguda seguida de necrosis, parcial o completa, de las glándulas sebáceas, dando origen a una erupción acneiforme monomórfica varios días después del inicio del tratamiento. Una erupción similar ocurre cuando se realiza tratamiento con retinoides orales, los cuales inhiben intensamente la actividad de las glándulas sebáceas. Hongcharu y cols. establecieron como hipótesis que esta erupción acneiforme, que ocurría de 3-4 días del inicio de la TFD, podía ser debida a que se producía una disrupción de los sebocitos y de las membranas del *P. acnes*, lo cual llevaba a la activación del complemento y migración de neutrófilos hacia el área perifolicular. Como resumen de su estudio, Hongcharu defendió que para optimizar el tratamiento del acné mediante la TFD, habría que usar dosis más bajas de luz, sesiones fraccionadas e intentar aumentar la acumulación selectiva del ALA en las glándulas sebáceas frente a la epidermis. Para conseguir este último objetivo se ha observado, posteriormente, que con periodos cortos de incubación (< 2 horas), la mayor parte de la formación de ppIX ocurrirá en el infundíbulo y parte superior de la epidermis, mientras que con periodos más largos se puede conseguir una acumulación preferencial en el folículo sebáceo sin comprometer la epidermis. Algunos investigadores han empleado las pautas tradicionales de la TFD con periodos largos de incubación del ALA y empleo de fuentes de luz con fluencias y penetraciones más profundas (136).

Mediante la luz de Wood se observa una fluorescencia rojo-anaranjada coral a nivel de los folículos sebáceos que corresponde a la mayor cantidad de porfirinas acumuladas en las glándulas sebáceas. La intensidad de la fluorescencia, principalmente,

producida por la coproporfirina III, es proporcional a la cantidad de bacteria. Por lo que ha sido empleada como una técnica simple, no invasiva, para monitorizar la destrucción del *P. acnes* y la eficacia de los antibióticos sistémicos. Hongcharu y cols. (133) observaron, mediante fotografía con luz ultravioleta, mayor intensidad de la fluorescencia en las zonas afectadas por el acné que en los tejidos circundantes. Por tanto, se determina que la intensidad de la fluorescencia roja, se relaciona con la cantidad de porfirinas que, a su vez, se correlaciona con el grado de colonización de los folículos pilosebáceos por el *P. acnes*. Además, la fluorescencia aparece en las zonas de lesiones inflamatorias con ausencia de la misma en las lesiones no inflamatorias (137).

Aunque la mejora del acné se ha observado, principalmente, con tiempos relativamente largos de incubación del ALA (más de 3 horas), el riesgo de edema, costra y alteraciones pigmentarias es más alto. El uso de tiempos de incubación cortos (1 hora) y múltiples sesiones de tratamiento, parecen optimizar la eficacia clínica y la colaboración del paciente y minimizar la aparición de efectos adversos.

Se han publicado 3 posibles protocolos de tratamiento (138,139,140):

- Incubación de 5-ALA durante una hora seguido de luz azul de 410 nm ( $5-10 \text{ J/cm}^2$ ), en intervalos semanales.
- Incubación de 5-ALA durante una hora y láser de colorante pulsado de 595 nm (spot de 10 mm;  $7-7,5 \text{ J/cm}^2$ ) a intervalos mensuales.
- Incubación de 5-ALA durante una hora seguido de la aplicación de luz intensa pulsada con filtro de 550 nm ( $24-32 \text{ J/cm}^2$ ; doble

pulso 2,4 msg/4 msg; delay 10-20 msg ) a intervalos de 2-4 semanas.

En el 2006, los miembros de la Conferencia de Consenso sobre TFD establecen los siguientes puntos (141):

- Los mejores resultados se obtienen cuando la TFD se emplea en los casos de acné inflamatorio y quístico.
- Resultados menos prometedores cuando se trata acné comedoniano, si bien, se consiguen mejores resultados en estos casos cuando se emplea láser de colorante pulsado de pulso largo.
- Después de algunas sesiones se pueden producir erupciones acneiformes agudas que, posteriormente, desaparecen. Se pueden producir incluso después de una única sesión.
- La fuente de luz que parece proporcionar mejores resultados para la TFD del acné es el láser de colorante pulsado.
- Se recomiendan, generalmente, entre 1-3 sesiones con intervalos de 2-3 semanas entre ellas.

Hay menos estudio realizados con MAL y TFD en el acné, obteniendo resultados prometedores en la disminución de las lesiones, principalmente inflamatorias (142,143). Wiegell y Wulf (137) realizaron además, un estudio comparativo entre el empleo de ALA y MAL. No obtuvieron diferencias significativas en el empleo de ambos FS en la TFD del acné, aunque los efectos adversos fueron más intensos y duraderos con ALA.



v. Alopecia areata (AA):

La AA es una enfermedad autoinmune, mediada por linfocitos T, que puede afectar al 1,7% de la población y sin diferencias en cuanto al sexo, hasta un 15-20% de los casos tienen antecedentes familiares, con una herencia poligénica, aunque se desconoce la totalidad de los factores genéticos que influyen en su presentación, al igual que también se desconoce el papel de los factores ambientales en el comienzo de la enfermedad o en las recidivas. Hasta ahora se relaciona con el desarrollo de una respuesta inmune inadecuada en el contexto de una susceptibilidad genética individual. Se caracteriza por una pérdida parcheada de pelo, reversible y asintomática, generalmente en cuero cabelludo, con una evolución impredecible. Suele debutar en la segunda década de la vida. La histología muestra un infiltrado inflamatorio de linfocitos T alrededor del folículo piloso que se acompaña de paso de éste de anagen a catagen. No existe tratamiento curativo o preventivo para la AA. Los tratamientos utilizados van encaminados a detener el proceso inflamatorio, incluyen: corticoides tópicos, sistémicos e intralesionales, minoxidil, agentes irritantes locales (antralina, dibutiléster de ácido escuárico, difenciprona, retinoides tópicos, crioterapia), ciclosporina oral, tacrólimus tópico, PUVA y terapias biológicas como etanercept (144,145).

Las evidencias obtenidas en las series publicadas de AA tratadas con TFD son controvertidas. Un estudio con un derivado porfirínico tópico y radiación ultravioleta (4 J/cm<sup>2</sup>), tres veces a la semana, durante 8-10 semanas, en dos sujetos mostró buenos resultados (146). Bissonette utiliza ALA al 5, 10 y 20% en seis pacientes y una fuente de luz roja (5 y 10 J/cm<sup>2</sup>). Se realizan hasta 20

sesiones, dos veces a la semana, sin apreciarse signos de repoblación (147).

El carácter impredecible y fluctuante de la AA hace difícil evaluar los resultados, por lo que se necesitan más estudios y fuentes de luz adecuadas que penetren significativamente en la dermis y poder actuar sobre el folículo piloso, para conocer realmente qué efecto tiene la TFD sobre la AA (108).

vi. Liquen plano:

O también denominado liquen ruber plano, es una enfermedad inflamatoria de la piel, pelo, uñas y membranas, más frecuente en adultos de mediana edad, caracterizada por pápulas y placas eritemato-violáceas, planas, que afectan principalmente a las muñecas, antebrazos, genitales, parte distal de miembros inferiores y área presacra. Histológicamente destaca un infiltrado linfocitario denso en forma de banda en la dermis papilar con destrucción de la capa basal. La etiología se desconoce, pero se sabe que es un trastorno autoinmunitario mediado por linfocitos T. Hay múltiples tratamientos como los corticoides, inmunomoduladores como tacrolimus, PUVA, UVB de banda estrecha, antipalúdicos, metotrexato y ciclosporina, pero es difícil valorar la eficacia de los diferentes tratamientos, ya que los casos publicados se basan en pequeñas series de pacientes o casos sueltos, y además, existe la posibilidad de una resolución espontánea del proceso (108). Se ha utilizado la TFD tanto para lesiones de piel como de mucosa (148,149) con buenos resultados, aunque con series de casos pequeñas.

vii. Hidradenitis supurativa:

La hidradenitis supurativa es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, que afecta a las zonas donde asientan las glándulas sebáceas apocrinas, en particular axilas y región anogenital. Afecta más frecuentemente a mujeres y se le calcula una prevalencia aproximada de 1 por cada 600 habitantes, apareciendo en la pubertad o poco después. La causa es desconocida, aunque parece haber una predisposición genética (el 13- 38% de los pacientes tiene antecedentes familiares). Clínicamente se caracteriza por la formación de nódulos inflamatorios, dolorosos y abscesos estériles seguidos de tractos sinuosos, fístulas y cicatrices hipertróficas. El tratamiento es difícil y frustrante para el médico y el paciente, ya que afecta de forma importante a la calidad de vida y no existe un tratamiento definitivo. En las reagudizaciones se realiza drenaje quirúrgico y de mantenimiento o como tratamiento propiamente dicho se usan tandas de antibióticos orales, corticoides sistémicos e intralesionales, acetato de ciproterona y etinilestradiol, isotretinoína oral, finasteride, láser de CO<sub>2</sub> y fármacos biológicos (infiximab y etanercept) (99).

La TFD se ha ensayado en varios estudios. El hipotético mecanismo de acción se basa en la capacidad del ALA y MAL de ser captados por la glándula sebácea como también se ha observado en los estudios de acné. Los resultados han sido dispares, con buenas respuestas o empeoramiento (151).

**Lesiones vasculares:**

Podría ser una alternativa al láser de colorante pulsado como tratamiento de las malformaciones capilares cutáneas, sin embargo, todavía no existe un FS adecuado y no se sabe la longitud de onda apropiada para poder alcanzar los microvasos (108).

## **Patología infecciosa:**

### **a. Verruga vulgar:**

Existe evidencia científica, avalada por numerosas publicaciones, de la utilidad de la TFD en el tratamiento de las verrugas vulgares. Hay estudios que demuestran la superioridad de la TFD respecto a la crioterapia o al placebo en el tratamiento de las verrugas recalcitrantes (152). Se trata además, de la primera afección cutánea no tumoral no aprobada, en la que el tratamiento comienza a estandarizarse (153). Aunque faltan más estudios en pacientes inmunodeprimidos, hasta ahora los resultados sugieren que es un tratamiento menos eficaz en este grupo de pacientes (152, 154).

El uso de la TFD en las verrugas se basa en sus propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas. Se ha demostrado la acumulación de protoporfirina IX en las verrugas tras la administración tópica de ALA. Además la TFD actúa destruyendo los queratinocitos infectados y actúa sobre las partículas víricas de los virus sin cubierta. Inhibe por tanto las fases tempranas de la infección. De este modo aunque las verrugas son lesiones gruesas, tras curetearlas o usar un queratolítico, la luz y el ALA/MAL pueden alcanzar los queratinocitos infectados (152).

Una pauta de tratamiento podría corresponder a la aplicación de TFD a aquellos pacientes en los que persistan las verrugas tras tres meses de tratamiento estandarizado por un dermatólogo, se realiza una serie de seis tratamientos a lo largo de nueve semanas, esto se ha mostrado eficaz en el tratamiento de las verrugas recalcitrantes. Tras tres sesiones se evalúa la respuesta, si es completa se da por finalizado el tratamiento, y si es incompleta se continúa hasta realizar seis sesiones. Si a las dieciocho semanas del inicio del tratamiento las verrugas continúan sin resolver se considera un fracaso terapéutico.

El dolor es un limitante a la hora de aplicar la TFD en las verrugas. La mayoría de los pacientes lo encuentra entre moderado e intenso. Es muy importante, además, el curetaje de la lesión o el uso de queratolíticos en las semanas previas y durante el tratamiento como vaselina salicílica o urea, ya que al disminuir el grosor de la lesión se permite la acción de la TFD, como he comentado anteriormente. El tratamiento con TFD no produce efectos adversos importantes, no aparecen costras ni molestias posteriores al tratamiento. El resultado cosmético es excelente comparado con otras modalidades terapéuticas, ya que no daña la piel circundante (108).

b. Condiloma acuminado, neoplasia vulvar intraepitelial y epidermodisplasia verruciforme:

La TFD se ha utilizado en los condilomas acuminados con una tasa de curación que oscila entre el 33 y el 95%, con períodos de seguimiento de 2 a 24 meses y una tasa de recurrencia del 5%, según los diferentes estudios. Incluso se ha utilizado en la epidermodisplasia verruciforme con éxito (155-157).

La neoplasia vulvar intraepitelial ha sido otra de las dermatosis tratadas con TFD, con tasa de curación entre el 57 y el 69% y seguimiento de hasta 7 años (155).

Por tanto, la TFD es una modalidad de tratamiento incruenta, fácil de utilizar, mínimamente destructiva con el tejido sano, bien tolerada, con excelentes resultados estéticos y con un tiempo de recuperación abreviado en comparación con otras técnicas como el láser.

c. Otras infecciones:

Se ha observado sensibilidad a la TFD en diversas especies de dermatofitos, cándidas, estafilococos, estreptococos y leishmaniasis cutánea. Parece que el mecanismo de acción es mediante la inactivación de diversas enzimas, lisis de las membranas celulares, lisosomas y mitocondrias. En los dermatofitos, se ha comprobado in vitro que produce la degradación de las hifas y la inactivación de las esporas. Las fuentes de luz deben llegar a la profundidad del estrato córneo y folículos pilosos (158-160).

Existen varias publicaciones de leishmaniasis cutánea tratadas con TFD. En una de ellas se trataron 60 pacientes con ALA 20% durante 4 horas, irradiando con luz de 633 nm, una vez por semana durante 4 semanas, comparando los resultados con inyección de sulfato de paramomicina y placebo. Las tasas de curación fueron de 93,5% - 41,2% - 13,3% respectivamente, concluyendo que la TFD era un tratamiento sencillo, eficaz y rápido para esta patología (161).

**Rejuvenecimiento:**

Ya en el 2002, aparecieron publicaciones sobre el fotorrejuvenecimiento fotodinámico donde se demostraban los buenos resultados cosméticos con el empleo de ALA y luz intensa pulsada para el tratamiento de la piel fotodañada con QA (162). En el 2006, en la reunión de consenso sobre el uso de la TFD en Dermatología (141), se realizó una guía de tratamiento con el objetivo de hacer un protocolo común de actuación en el uso de la TFD para el fotorrejuvenecimiento, siendo útil la TFD en la piel con gran fotodaño, caracterizada por elastosis intensa con múltiples QA. Además, la fuente de luz empleada debe ser diferente en función de la profundidad del daño actínico, así la luz roja es más útil para lesiones

profundas al penetrar 6 mm en la piel y la luz azul para lesiones superficiales al penetrar 1-2 mm, y también se utilizan la luz intensa pulsada y el láser de colorante pulsado.

En 2008 Ruiz-Rodríguez y colaboradores realizaron un estudio con 10 pacientes utilizando MAL y luz roja. En una hemicara se aplicaba MAL con un período de incubación de 1 hora y en la otra hemicara de 3 horas. Los efectos secundarios propios de la TFD fueron mayores en la zona de incubación de 3 horas pero también la mejoría clínica, tanto de las arrugas finas, como del tacto rugoso y tirantez de la piel (163).

En 2009 Serrano y colaboradores realizaron un estudio con 8 pacientes, 6 mujeres y 2 hombres entre 42 y 73 años, utilizando ALA con un periodo de incubación corto, de 60 minutos, e irradiación posterior, se realizaron 3 sesiones de tratamiento espaciadas por 3-4 semanas, con resultados muy aceptables, mejorando las hiperpigmentaciones hasta en un 90%, disminuyendo parcialmente las pequeñas telangiectasias en el 85% de los pacientes y mejorando la elasticidad cutánea en todos los casos (140).

### **Depilación:**

La TFD se ha mostrado eficaz para el tratamiento del hirsutismo, actuando incluso sobre el pelo cano, a diferencia del láser de depilación. Se ha visto que la respuesta es dosis dependiente, así a intensidad de 100 J/cm<sup>2</sup> se obtiene una respuesta del 50% y a 200 J/cm<sup>2</sup> del 90% tras varias sesiones (164).



---

**JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **JUSTIFICACIÓN Y ORIGINALIDAD DEL TEMA DE ESTUDIO**

Debido a la alta exposición solar en nuestro medio, por motivos de trabajo, cultural o modas sociales, las QA son una de las patologías más frecuentes en la consulta del dermatólogo, con una incidencia en continuo aumento a medida que se incrementa la exposición solar y la edad media de supervivencia de la población.

Existen múltiples tratamientos como los retinoides, el 5-fluoracilo, el diclofenaco, el imiquimod y la exéresis quirúrgica. Pero no sólo se trata de eliminar las lesiones existentes sino de tratar también la piel perilesional que está igualmente fotoenvejecida y evitar así el desarrollo de recidivas y de nuevas lesiones, y en este sentido la TFD se ha demostrado mucho más eficaz que las otras terapias, incluso con menor coste económico que los tratamientos tópicos referidos anteriormente (165-167).

Existen diferencias entre la intensidad de fluorescencia emitida por las lesiones y la intensidad del dolor al realizar la técnica para cada paciente, a pesar de aplicarse el mismo producto durante el mismo tiempo y exponerse a la misma intensidad de luz. Parece que esto tendría una significación a la hora de la respuesta terapéutica, aunque esto no ha sido demostrado aún, sobre todo la relación con el dolor (65).

La TFD es una modalidad terapéutica nueva, eficaz, segura, con buena tolerancia para el tratamiento de algunas lesiones oncológicas cutáneas y para otras dermatosis inflamatorias en manos de dermatólogos capacitados. Tiene un futuro prometedor y se requiere de más experiencia clínica para establecer protocolos terapéuticos que permitan aumentar su efectividad y seguridad.

## **HIPÓTESIS**

En la TFD existe una relación positiva entre la emisión de fluorescencia del tratamiento, la intensidad del dolor y la respuesta terapéutica. A mayor intensidad de fluorescencia, mayor dolor durante la realización de la técnica, y mayor eficacia al final del tratamiento.

## **OBJETIVOS**

Proponemos los siguientes objetivos:

- El objetivo principal es evaluar la relación existente entre la intensidad de la fluorescencia emitida por las queratosis actínicas, el dolor producido por la TFD y la respuesta terapéutica de esta, para un tiempo de aplicación del MAL estándar de 3 horas e iluminación posterior con fuente de luz roja de 635 nm.
- Valorar la respuesta terapéutica de las queratosis actínicas a la terapia fotodinámica y la comparación de nuestros resultados con los estudios existentes en otras áreas geográficas.
- Relacionar la emisión de fluorescencia y la respuesta terapéutica.
- Relacionar la intensidad del dolor y la respuesta terapéutica.



---

## MATERIAL Y MÉTODO

**a.- Población de estudio:**

Pacientes atendidos en consultas externas de Dermatología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme de Sevilla, durante los años 2011 a 2013.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Edad  $\geq$  18 años.
- Pacientes con queratosis actínicas múltiples.
- Pacientes con capacidad para el entendimiento de la técnica de estudio y, en base a ello, libre firma del consentimiento informado.
- Pacientes colaboradores con capacidad de compromiso en la realización de los esquemas de tratamientos.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Edad  $<$  18 años.
- Embarazo o lactancia.
- Hipersensibilidad al principio activo o algunos de sus componentes.
- Historia previa de fotosensibilidad 1ª y/o 2ª a medicamentos.
- Pacientes no colaboradores.

Los pacientes incluidos en el estudio son libres de poder interrumpir su participación en cualquier momento del mismo, sin que ello suponga ninguna merma en la calidad de su cuidado médico. En la misma línea, el médico podrá interrumpir la colaboración del paciente en el estudio cuando no colabore en el cumplimiento de las instrucciones del mismo o se ponga en peligro la salud del paciente.

**b.- Ámbito de estudio:**

Consulta de Dermatología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme de Sevilla.

**c.- Desarrollo de la técnica:**

**MEDIOS TÉCNICOS:**

- Fotosensibilizante: crema de metil-aminolevulinato (Metvix®, Laboratorios Galderma ).
- Apósitos oclusivos ( Tegaderm® )
- Apósitos opacos ( aluminio doméstico y Mepore® ).
- Suero fisiológico. Gasas.
- Fuente de luz: luz roja de 635 nm (Aktilite®)
- Iconografía: cámara digital Olympus E500 y Twin flash ClearStone ultravioleta.
- Fotoprotector FPS 50+ en crema.

**VALORACIÓN PRE-TRATAMIENTO:**

- Consideración de los criterios de inclusión y exclusión.
- Información al paciente del procedimiento de estudio y desarrollo de la técnica para la obtención del consentimiento informado.
- Informar de los posibles riesgos y de los beneficios del tratamiento.
- Realización de historia clínica detallada: antecedentes de interés, toma de medicamentos y tratamientos previos para las queratosis actínicas.

- Exploración física: fototipo según escala de Fitzpatrick, identificación del área de tratamiento, recuento y descripción de las lesiones actínicas.

Tipo de piel de Fitzpatrick:

I-Nunca se broncea y siempre se quema.

II-Se broncea poco y siempre se quema.

III-Se broncea gradualmente tras quemarse inicialmente.

IV-Se broncea bien y se quema poco.

V-Se broncea intensamente y raramente se quema.

VI-Color negro de piel y nunca se quema.

- Localización de lesiones:

Cara: (1)Frente (2)Mejilla (3)Nariz

Cuero cabelludo: (4)Parietal (5)Temporal (6)Occipital

Dorso mano (7)

Antebrazo (8)

- Grado de afectación del área a tratar: según criterio del observador.

Grado 1: < 25% del área tiene queratosis actínicas

Grado 2: 25-50%

Grado 3: 51-75%

Grado 4: 76-100%

- Iconografía de las lesiones con luz normal previa a la aplicación del fotosensibilizante.

## REALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO:

- Preparación del área de tratamiento: limpieza con suero fisiológico y curetaje de las lesiones que presenten zonas hiperqueratósicas en su superficie, para permitir la absorción de la crema durante el período de incubación de la misma.

- Administración de la crema Metvix® en el área de tratamiento: se aplica una capa de 1 mgr de crema alcanzando 1 cm de margen de piel sana. Se aplica un apósito oclusivo (Tegaderm®), que favorece la penetración de la crema, un segundo apósito opaco (aluminio doméstico), que impide el paso de cualquier fuente de luz al área de tratamiento y un último apósito adhesivo (Mepore®) para impedir el desplazamiento de los apósitos previos. La crema con los apósitos oclusivos se mantienen durante un periodo de incubación de 3 horas.
- Retirada de los apósitos y limpieza suave de la zona con gasas y suero fisiológico.
- Realización de iconografía con captación de fluorescencia:
  - Grupo 1: < 25% del área emite fluorescencia
  - Grupo 2: 25-50%
  - Grupo 3: 51-75%
  - Grupo 4: 76-100%
- Administración de la fuente de luz roja de 635 nm situada a unos 5-8 cm de distancia durante 7,5 minutos a 37 J/cm<sup>2</sup>, previa colocación de gafas de protección ocular.

#### PERIODO POST-TRATAMIENTO:

- Realización de iconografía con luz ultravioleta para captar la fluorescencia.
  - Grupo 1: < 25% del área emite fluorescencia
  - Grupo 2: 25-50%
  - Grupo 3: 51-75%
  - Grupo 4: 76-100%

- Protección de luz solar y luces halógenas durante las 30 horas posteriores al tratamiento: aplicación de máscara de fotoprotección FPS 50+.
- Evaluación de los efectos adversos derivados de la técnica.
- Valoración del nivel subjetivo del dolor por el paciente en una escala del 0 al 10 (escala numérica de EVA).
- Test de dolor:

Escala numérica (EN)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin dolor										
Máximo dolor										

## VALORACIÓN A LOS 21 DÍAS:

Iconografía antes del re-tto.

Evaluación de la mejora:

- Grado 1: < 25% del área tiene queratosis actínicas
- Grado 2: 25-50%
- Grado 3: 51-75%
- Grado 4: 76-100%

Realización del tto siguiendo la misma técnica realizada en la sesión inicial:

Preparación del área a tratar

Aplicar Metvix® 3 horas.

Limpieza de la zona

Iconografía de fluorescencia antes de la exposición a la lámpara:



- Grupo 1: < 25% del área emite fluorescencia
- Grupo 2: 25-50%
- Grupo 3: 51-75%
- Grupo 4: 76-100%

Exposición a lámpara de luz roja de 635 nm.

Iconografía de fluorescencia después del tto:

- Grupo 1: < 25% del área emite fluorescencia
- Grupo 2: 25-50%
- Grupo 3: 51-75%
- Grupo 4: 76-100%

Test de dolor.

## VALORACIÓN A LOS 50 DÍAS:

Iconografía final.

Evaluación de la mejora:

- Grado 0: No lesiones
- Grado 1: < 25% del área tiene queratosis actínicas
- Grado 2: 25-50%
- Grado 3: 51-75%
- Grado 4: 76-100%

#### **d.- Aspectos éticos:**

- El estudio de investigación se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones para ensayos clínicos y evaluación de fármacos en el hombre, que figuran en la Declaración de Helsinki, revisada en Tokio, Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica, Edimburgo, Washington, Tokio, Seúl y Fortaleza (2013) y en la actual legislación española de ensayos clínicos.
- Todos los pacientes participantes son informados y dan su consentimiento por escrito, antes de iniciar el estudio.

#### **e.- Análisis estadístico:**

Tras una exploración estadística inicial de los datos se describen los mismos. Las variables cuantitativas se resumen con medias y desviaciones típicas o medianas y percentiles 25 y 75 en caso de distribuciones asimétricas, y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. Esta descripción se realiza sobre la muestra completa así como según fototipo Fitzpatrick.

Para analizar las relaciones entre variables cualitativas se realizan tablas de contingencia y se aplica la prueba Chi-Cuadrado o bien los métodos no asintóticos de la prueba de Montecarlo y la prueba Exacta. Para ver si existen diferencias en los niveles promedio de diferentes parámetros entre los dos grupos se utiliza la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney en caso de distribuciones no normales. Las diferencias de medias significativas se cuantifican con intervalos de confianza al 95%

y, en caso de no normalidad, las diferencias entre medianas con intervalos de confianza de Hodges-Lehman al 95%.

Para analizar el cambio producido en un parámetro numérico (dolor) entre dos visitas se aplica el test de Wilcoxon y por extensión a más de dos momentos de tiempo se aplica el test de Friedman.

Por otro lado, para contrastar si hay cambios en una variable cualitativa politómica (grados de afectación) entre visitas se aplica la prueba de McNemar-Bowker.

El análisis de los datos se realiza con el programa estadístico IBM SPSS 22.0 para Windows.



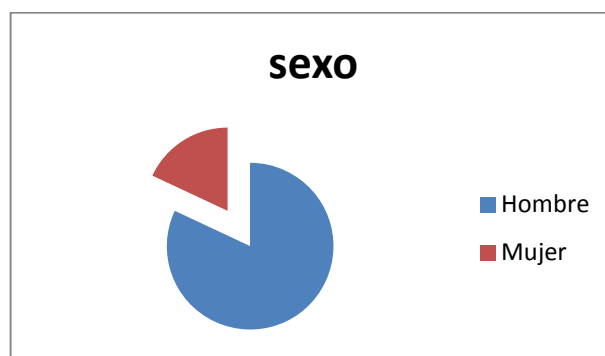
---

**RESULTADOS**

## INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA Y EPIDEMIOLÓGICA.

Para la valoración de la relación existente entre intensidad de fluorescencia, dolor y respuesta a la terapia fotodinámica en las queratosis actínicas, se incluyeron un total de 50 pacientes ( n= 50 ) procedentes de las consultas externas de la Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme de Sevilla, durante un período de 2 años, 2011-2013.

La edad media de los pacientes fue de 75,24 años, con una mediana de 77,50 años, y un predominio claro del sexo masculino, un 82%.



El 86% de los pacientes habían sufrido una exposición solar crónica a lo largo de su vida, fundamentalmente asociada a la actividad laboral, frente a un 14% cuya exposición solar había sido más esporádica, generalmente asociada a actividad lúdica-recreacional en los períodos estivales.

El fototipo Fitzpatrick predominante en la población de estudio ha sido el III, con 35 pacientes (70%), el fototipo IV era el segundo en frecuencia con 14 pacientes (28%), y sólo un paciente presentaba fototipo II.

En el 92% de los pacientes las lesiones se localizaban en la cabeza, siendo la zona parietal la localización más frecuente con el 50% de los casos (tabla 11). El grado de afectación de todos los pacientes era importante, ya que, generalmente se derivan a la consulta de TFD cuando presentan múltiples QA, mientras que si tienen pocas lesiones o estas están muy separadas entre sí, se utilizan otras técnicas terapéuticas como la crioterapia. Esta afectación de la zona a tratar se evaluó mediante la clínica (visualización y palpación), la fotografía digital y la fotografía de fluorescencia realizadas antes de iniciar la TFD, clasificando a todos los pacientes en cuatro grupos según grado de afectación: grado 1, <25% del área con queratosis actínicas; grado 2, entre un 25-50% del área tiene queratosis actínicas; grado 3, el 51-75% del área a tratar tiene queratosis actínicas; y grado 4, entre el 76-100% del área de tratamiento presenta queratosis actínicas (tabla 12).

**Tabla 11.** Localización de las QA.

Localización lesiones	Frecuencia	Porcentaje
Frente	6	12,0
Mejilla	10	20,0
Nariz	3	6,0
Parietal	25	50,0
Temporal	1	2,0
Occipital	1	2,0
Dorso-mano	1	2,0
Antebrazo	3	6,0
Total	50	100,0

**Tabla 12.** Grado de afectación y emisión de fluorescencia previa al primer tratamiento de TFD.

% de la zona tratada	Grado afectación (%)	Iconogr. fluorescencia pre-tto (%)
< 25%	<b>4,0</b>	<b>2,0</b>
25-50%	<b>20,0</b>	<b>6,0</b>
51-75%	<b>58,0</b>	<b>38,0</b>
76-100%	<b>18,0</b>	<b>54,0</b>
Total	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

## **RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

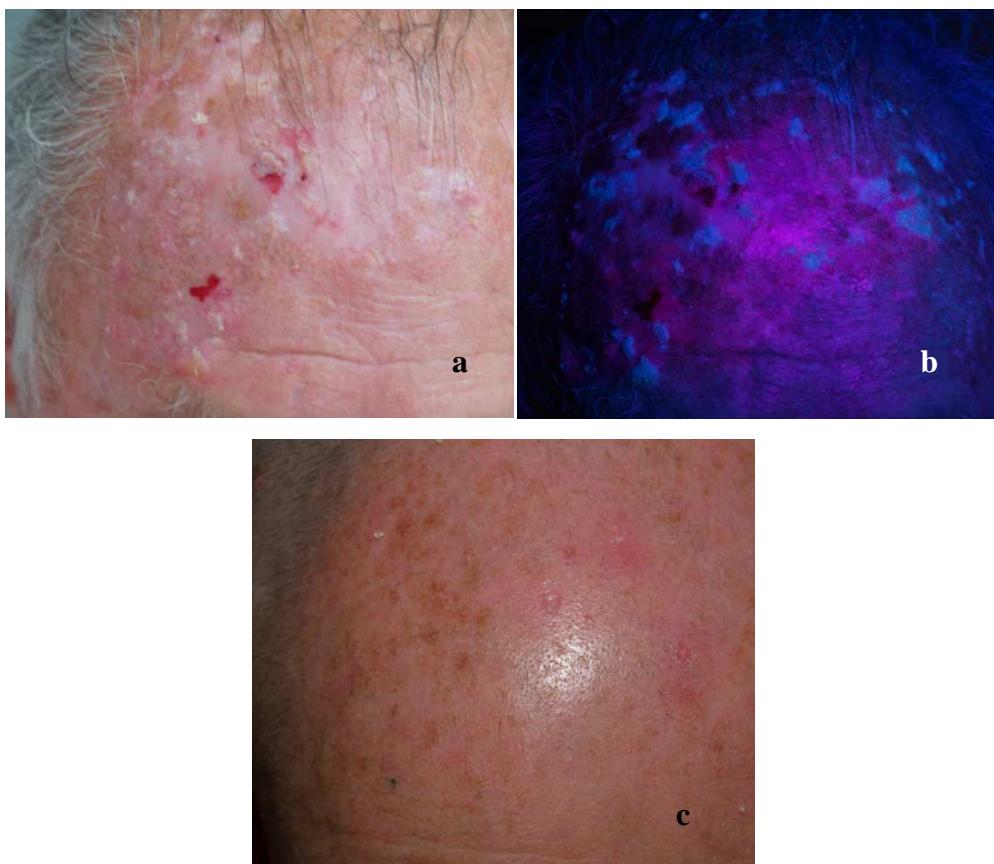
Como se acaba de comentar, el grado de afectación de los pacientes con QA al inicio del estudio, en la visita inicial, era elevado, el 76% de ellos presentaban más del 50% de la zona a tratar afectada por QA. Al finalizar el estudio, tras 2 sesiones de TFD, el 98% de los pacientes de la muestra quedan incluidos en el grupo de < 25% de la zona a tratar afecta, de los cuales, el 66% no presentan ninguna lesión, es decir, son pacientes donde hemos conseguido una curación clínica (tabla 13).

Además, queremos destacar que no ha habido ningún paciente de la muestra sin respuesta terapéutica, todos han presentado una disminución del área de afectación en ambas sesiones de tratamiento, aunque los casos de curación total sólo se obtuvieron al final de las dos sesiones (figuras 4,5,6,7).

**Figura 4.** a) QA en hemicara izquierda; b) curación clínica de las QA faciales tras 2 sesiones de TFD.

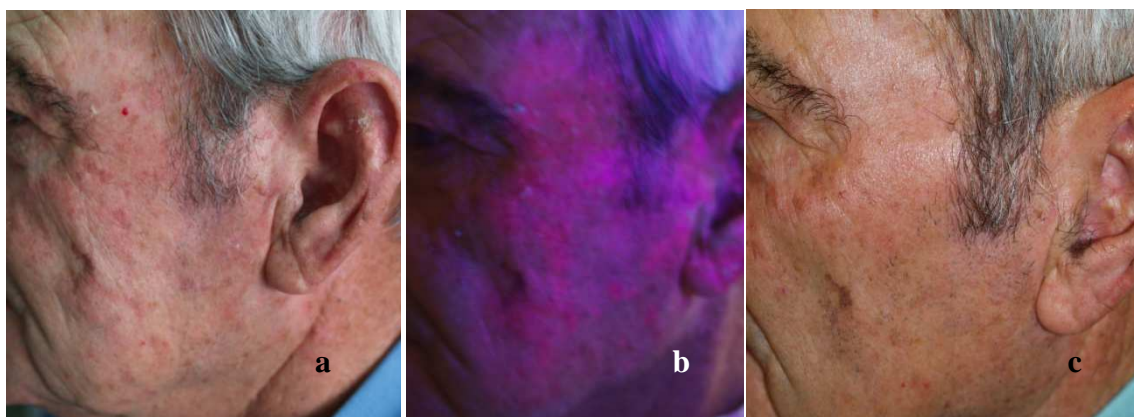


**Figura 5.** a) Zona frontal antes de los tratamientos; b) fluorescencia tras la incubación; c) aspecto definitivo de la zona frontal.





**Figura 6.** Resultados en mejilla izquierda. a) Antes de los tratamientos; b) fluorescencia tras la incubación; c) aspecto definitivo de la zona tras terminar las dos sesiones de TFD.



**Tabla 13.** Grado de afectación en las tres visitas realizadas durante el estudio.

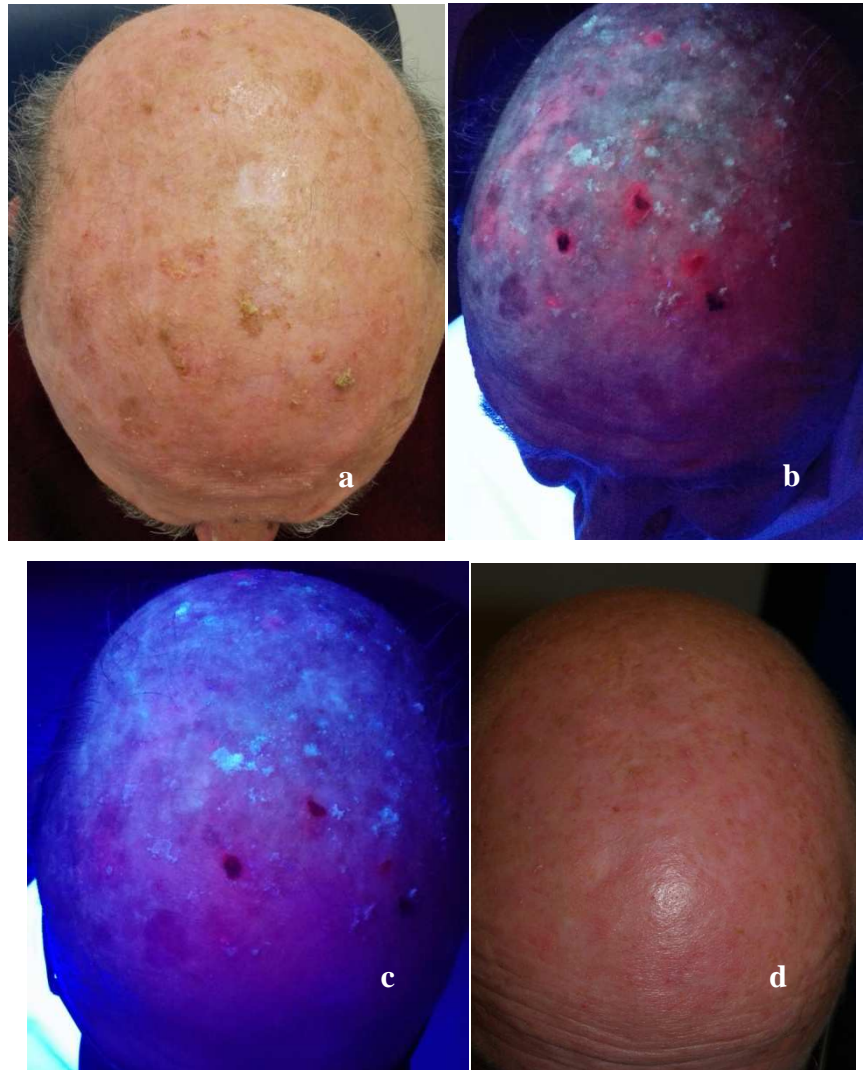
Grado de afectación del área a tratar	1ª Visita (%)	2ª Visita (%)	3ª Visita (%)
0%	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>66,0</b>
< 25%	<b>4,0</b>	<b>50,0</b>	<b>32,0</b>
25-50%	<b>20,0</b>	<b>48,0</b>	<b>2,0</b>
51-75%	<b>58,0</b>	<b>2,0</b>	<b>0,0</b>
76-100%	<b>18,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
Total	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

**Figura 7.** Zona interparietal. a) Lesiones iniciales; b) mejoría clínica con desaparición de las lesiones y aspecto más rejuvenecido de la piel tras terminar los ttos con persistencia de leve eritema asintomático.



Se ha realizado en cada sesión de TFD una iconografía para captar la emisión de fluorescencia de las lesiones tras las 3 horas de incubación con el fotosensibilizante y otra iconografía posterior a la exposición con la lámpara de luz roja de 635nm. En todos los casos de la muestra y en ambas sesiones, la emisión de fluorescencia se reduce tras los tratamientos. Esto es debido a la destrucción de las células que emiten la fluorescencia tras su iluminación con la luz roja, produciendo este fotoblanqueamiento y confirmando que la reacción fotodinámica se ha producido. Lo que indicaría la correcta realización de la técnica (figuras 8 y 9) (tablas 14 y 15).

**Figura 8.** TFD en zona interparietal. a) Lesiones previas al tratamiento; b) Fluorescencia tras el período de incubación; c) Fluorescencia emitida al terminar la exposición con la luz; d) resultado al final de las dos sesiones.



**Figura 9.** TFD en sien izquierda. a) Lesiones previas al tratamiento; b) Fluorescencia tras el período de incubación; c) Fluorescencia emitida al terminar la exposición con la luz; d) resultado final.



**Tabla 14.** Iconografía fluorescencia pre-tto 1ª visita / Iconografía fluorescencia post-tto 1ª visita.

		Iconografía fluor. post-TFD 1ª			Total	
		< 25%	25-50%	76-100%		
<b>Iconografía fluor. pre-TFD 1ª</b>	< 25%	Recuento	1	0	0	1
		% del total	2,0%	0,0%	0,0%	2,0%
	25-50%	Recuento	3	0	0	3
		% del total	6,0%	0,0%	0,0%	6,0%
	51-75%	Recuento	17	1	1	19
		% del total	34,0%	2,0%	2,0%	38,0%
	76-100%	Recuento	22	5	0	27
		% del total	44,0%	10,0%	0,0%	54,0%
<b>Total</b>		Recuento	43	6	1	50
		% del total	86,0%	12,0%	2,0%	100,0%

**Tabla 15.** Iconografía fluorescencia pre-tto 2<sup>a</sup> visita / Iconografía fluorescencia post-tto 2<sup>a</sup> visita.

			Iconografía fluor.post tto 2 <sup>a</sup>		Total
			< 25%	25-50%	
<b>Iconografía fluor. pre tto 2<sup>a</sup></b>	< 25%	Recuento	5	0	5
		% del total	10,0%	0,0%	10,0%
	25-50%	Recuento	21	0	21
		% del total	42,0%	0,0%	42,0%
	51-75%	Recuento	23	1	24
		% del total	46,0%	2,0%	48,0%
<b>Total</b>		Recuento	49	1	50
		% del total	98,0%	2,0%	100,0%

## EL DOLOR.

El nivel subjetivo del dolor durante la exposición a la luz roja de 635nm, fue valorado mediante una escala del 0 al 10 (escala visual analógica (EVA) de intensidad). En la primera sesión la valoración del dolor por los pacientes fue de 7,54 de media  $\pm$  1,897, respecto a 5,08 de media  $\pm$  1,550 en la segunda sesión, con una mediana de 8 para el primer tratamiento y 5 para el segundo. Esta mayor intensidad del dolor en la primera sesión con respecto a la segunda, obtuvo significación estadística ( $p < 0,0005$ ) con un intervalo para la diferencia de medianas entre 2 y 3.

Al analizar la intensidad del dolor en función de la edad de los pacientes, no se observa relación en ninguna de las sesiones.

Tampoco se observan cambios en la intensidad del dolor en función de la localización de las lesiones en nuestros pacientes, tanto

para el dolor causado en la primera sesión, como en la segunda. Aunque estos datos son valiosos fundamentalmente para zona parietal, mejilla y frente, que tienen un mayor número de casos, 25, 10 y 6 pacientes respectivamente (tabla 16).

**Tabla 16.** Intensidad media del dolor en las diferentes localizaciones.

<b>Localización lesiones</b>	<b>Pacientes (n)</b>	<b>Dolor 1<sup>a</sup> (7,54 Media)</b>	<b>Dolor 2<sup>a</sup> (5,08 Media)</b>
frente	6	7,50	5,33
mejilla	10	7,90	5,50
nariz	3	7,33	4,00
parietal	25	7,28	4,92
temporal	1	9,00	5,00
occipital	1	9,00	6,00
dorso-mano	1	8,00	5,00
antebrazo	3	7,67	5,33

Como podemos observar en la tabla 17, al comparar la intensidad del dolor con la emisión de fluorescencia previa a los tratamientos, se observa una mayor intensidad del dolor a mayor fluorescencia sin significación estadística, posiblemente por escaso tamaño de muestra.

**Tabla 17.** Intensidad del Dolor 1º / Iconografía fluorescencia pre-tto 1º.

	Iconografía fluor. pre tto 1ª	N		Media	Mediana
		Válido	Perdidos		
<b>dolor 1ª</b>	< 25%	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>5,00</b>	<b>5,00</b>
	25-50%	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>7,00</b>	<b>7,00</b>
	51-75%	<b>19</b>	<b>0</b>	<b>7,16</b>	<b>7,00</b>
	76-100%	<b>27</b>	<b>0</b>	<b>7,96</b>	<b>8,00</b>

También hemos analizado, la relación existente entre la intensidad del dolor y el grado de afectación que tiene la zona a tratar antes de la exposición a la lámpara en nuestros pacientes. Para ello, y con el objetivo de obtener una mayor significación estadística, hemos reagrupado los datos, y aunque el grado de afectación durante el estudio se ha recogido clasificándolo en 4 grupos (<25%; 25-50%; 51-75% y 76-100%) como podemos observar en la tabla 13, debido al escaso número de pacientes en alguno de ellos, hemos integrado a todos los casos en dos grupos. Para el primer ciclo terapéutico grupo  $\leq 50\%$  y grupo  $>50\%$  que reflejamos en la tabla 18. Mientras que en el segundo ciclo de tratamiento, al tener sólo un paciente con  $> 50\%$  del área a tratar con queratosis actínicas, posiblemente gracias a la eficacia del primer ciclo, debemos reagrupar de diferente manera,  $<25\%$  y  $\geq 25-50\%$  (tabla 19). Una vez obtenido estos nuevos grupos valoramos su relación con la intensidad del dolor (tablas 20 y 21).

**Tabla 18.** Grado de afectación del área a tratar antes del primer tratamiento.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	≤ 50%	12	24,0	24,0	24,0
	> 50%	38	76,0	76,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	

**Tabla 19.** Grado de afectación del área a tratar antes del segundo tratamiento.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	< 25%	25	50,0	51,0	51,0
	25-50%	24	48,0	49,0	100,0
	Total	49	98,0	100,0	
Perdidos	51-75%	1	2,0		
Total		50	100,0		

**Tabla 20.** Relación dolor durante 1ª sesión de tratamiento y el grado de afectación previo a esa sesión.

≤50%	N	Válido	12
		Perdidos	0
	Media		7,17
	Desviación estándar		2,125
> 50%	N	Válido	38
		Perdidos	0
	Media		7,66
	Desviación estándar		1,835



**Tabla 21.** Relación dolor durante 2ª sesión de tratamiento y el grado de afectación antes de esa sesión.

<b>&lt; 25%</b>	N	Válido	25
		Perdidos	0
	Media		<b>4,64</b>
	Desviación estándar		1,604
<b>25-50%</b>	N	Válido	24
		Perdidos	0
	Media		<b>5,58</b>
	Desviación estándar		1,381

Como podemos observar en la tabla 20, en la primera sesión terapéutica parece existir un leve aumento de la intensidad del dolor en el grupo con mayor afectación sin significación ( $p=0,495$ ). Mientras que en el segundo ciclo terapéutico (tabla 21) sí observamos diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,043$ ), siendo más doloroso el tratamiento a mayor afectación de los pacientes, con casi un punto más de dolor en la escala de intensidad EVA.

Y por último, hemos valorado la posible correlación en nuestra muestra, entre la intensidad del dolor durante la realización de la técnica y el grado de afectación que va a tener el paciente tras el tratamiento, con el fin de confirmar si es cierta nuestra idea previa, basada en la realización de la TFD durante varios años, de “*a mayor dolor durante el tratamiento mayor respuesta terapéutica*” (tablas 22 y 23).

**Tabla 22.** Resultados del dolor durante el primer tratamiento / grado de afectación posterior.

<b>&lt; 25%</b>	N	Válido	25
		Perdidos	0
	Media		<b>7,40</b>
	Mediana		<b>8,00</b>
<b>25-50%</b>	N	Válido	24
		Perdidos	0
	Media		<b>7,75</b>
	Mediana		<b>8,00</b>

**Tabla 23.** Resultados del dolor durante el segundo tratamiento / grado de afectación posterior.

<b>no afectación</b>	N	Válido	33
		Perdidos	0
	Media		<b>5,18</b>
	Mediana		<b>5,00</b>
<b>&lt; 25%</b>	N	Válido	16
		Perdidos	0
	Media		<b>4,88</b>
	Mediana		<b>5,00</b>

Por lo observado en las tablas previas (tablas 22 y 23), la igualdad de medianas en los dos grupos comparados y unas p no significativas ( $p=0,521$  y  $p=0,499$  respectivamente), no parece existir correlación estadísticamente significativa entre ambas variables, por lo que no podemos confirmar que el dolor se relacione con el grado de afectación que va a tener el paciente después de la TFD.

## RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL FOTOTIPO FITZPATRICK.

No se han observado cambios estadísticamente significativos en los datos demográficos, epidemiológicos, respuesta terapéutica y relación con el dolor en función del fototipo Fitzpatrick en nuestra muestra (tabla 24). Los fototipos de los pacientes del estudio han sido el III y el IV, sólo había un paciente con fototipo II, por lo que no se muestran sus datos.

**Tabla 24.** Datos recogidos en la muestra analizados en función del fototipo Fitzpatrick.

	<b>FOTOTIPO III</b> (n=35)	<b>FOTOTIPO IV</b> (n=14)	<b>DATOS TOTALES</b>
<b>Edad</b>	78	76	77,50
<b>Sexo</b>	80% V	85,7% V	82% V
<b>Exposic. solar</b>	80% L / 20% R	100% L	86% L / 14% R
<b>Localiz. lesiones</b>	54,3% P / 17,1% M	42,9% P / 28,6% M	50% P / 20% M
<b>Dolor 1ª sesión</b>	8	8	8
<b>Dolor 2ª sesión</b>	5	5	5
<b>Grado afectac. inicial</b>	60% (51-75%) 20% (76-100%)	50% (51-75%) 14,3% (76-100%)	58% (51-75%) 18% (76-100%)
<b>Grado afectac. final</b>	60% (curación) 37,1% (<25%)	78,6% (curación) 21,4% (<25%)	66% (curación) 32% (<25%)
<b>Iconograf fluoresc pre-tto 1</b>	45,7% (76-100%) 45,7% (51-75%)	78,6% (76-100%) 14,3% (51-75%)	54% (76-100%) 38% (51-75%)
<b>Iconograf fluoresc pre-tto 2</b>	48,6% (51-75%) 37,1% (25-50%)	42,9% (51-75%) 57,1% (25-50%)	48% (51-75%) 42% (25-50%)

Los valores de la edad y el dolor se expresan en mediana; V: varón.

L: exposición laboral; R: exposición recreacional; P: parietal; M: mejilla.

## **RELACIÓN EMISIÓN DE FLUORESCENCIA Y GRADO DE AFECTACIÓN POSTERIOR.**

Como ya se comentó en el apartado de diagnóstico por fluorescencia y mecanismo de destrucción tisular, una mayor fluorescencia se correlaciona a nivel histológico con mayor cantidad de pplx intracelular y por tanto, con mayor intensidad de afectación del área a tratar (39,40). Pero queríamos valorar si existe también correlación entre esa fluorescencia emitida antes del tratamiento y el grado de afectación de la zona tras ese tratamiento, que observamos en la visita siguiente cuando ya ha remitido la inflamación. Esto nos permitiría saber si la intensidad de la fluorescencia previa tiene valor predictivo en relación con el grado de afectación que va a tener el paciente al finalizar la terapia.

En las tablas 25 y 26 observamos una ligera tendencia a la persistencia de más lesiones en los pacientes con mayor fluorescencia previa sin significación estadística, por lo que no podemos confirmar nuestra impresión de a mayor fluorescencia previa, mayor afectación tendrá el paciente al final del tratamiento estándar (dos sesiones) o mayor número de sesiones necesitaremos para obtener resultados óptimos.

**Tabla 25.** Resultados Iconografía fluorescencia pre-tratamiento  
1º \*Grado afectación tras ese tratamiento.

			Grado afectación 2ª			Total
			< 25%	25-50%	51-75%	
<b>Iconografía fluor.pre tto 1ª</b>	<b>&lt; 25%</b>	Recuento	0	1	0	1
		% dentro de Iconografía fluor.pre tto 1ª	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
	<b>25-50%</b>	Recuento	1	2	0	3
		% dentro de Iconografía fluor.pre tto 1ª	33,3%	66,7%	0,0%	100,0%
	<b>51-75%</b>	Recuento	11	7	1	19
		% dentro de Iconografía fluor.pre tto 1ª	<b>57,9%</b>	<b>36,8%</b>	5,3%	100,0%
	<b>76-100%</b>	Recuento	13	14	0	27
		% dentro de Iconografía fluor.pre tto 1ª	<b>48,1%</b>	<b>51,9%</b>	0,0%	100,0%
	<b>Total</b>	Recuento	25	24	1	50
		% dentro de Iconografía fluor.pre tto 1ª	50,0%	48,0%	2,0%	100,0%

**Tabla 26.** Resultados Iconografía fluorescencia pre-tratamiento  
2º \*Grado afectación tras el segundo tratamiento.

			Grado afectación 3ª			Total
			no afectación	< 25%	25-50%	
<b>Iconografía fluor.pre tto 2ª</b>	<b>&lt; 25%</b>	Recuento	5	0	0	5
		% dentro de Iconografía fluor.pre tto 2ª	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	<b>25-50%</b>	Recuento	17	4	0	21
		% dentro de Iconografía fluor.pre tto 2ª	<b>81,0%</b>	<b>19,0%</b>	0,0%	100,0%
	<b>51-75%</b>	Recuento	11	12	1	24
		% dentro de Iconografía fluor.pre tto 2ª	<b>45,8%</b>	<b>50,0%</b>	4,2%	100,0%
<b>Total</b>		Recuento	33	16	1	50
		% dentro de Iconografía fluor.pre tto 2ª	66,0%	32,0%	2,0%	100,0%

## **RELACIÓN DOLOR, EMISIÓN DE FLUORESCENCIA Y GRADO DE AFECTACIÓN POSTERIOR.**

Para la muestra analizada de 50 pacientes, hemos observado una mayor intensidad del dolor a mayor emisión de fluorescencia previa a los tratamientos sin significación estadística (tabla 17), posiblemente por escaso tamaño de muestra.

Y en relación con el dolor y el grado de afectación posterior, tampoco hemos conseguido datos estadísticamente significativos que los correlacionen (tablas 22 y 23). Por tanto, la intensidad del dolor podría ir en relación con la intensidad de la afectación previa y de la fluorescencia emitida, sin tener valor predictivo sobre la respuesta terapéutica.

Valorando las tablas 25 y 26, hemos observado una ligera tendencia a la persistencia de más lesiones en nuestros pacientes con mayor fluorescencia previa, sin significación estadística. Parece que la emisión de fluorescencia, que sería un medidor del grado de afectación inicial, pudiera relacionarse con la afectación final, pero no podemos confirmar esta afirmación al no haber obtenido significancia estadística.



---

**DISCUSIÓN**



## **DEFENSA Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

El carcinoma epidermoide cutáneo junto al carcinoma basocelular, son los cánceres humanos más frecuentes, representando el 95% de los cánceres cutáneos no Melanoma, con una tasa de incidencia que aumenta con la edad y cuyo factor de riesgo fundamental es la exposición solar. El aumento en la edad media de la población, la exposición solar crónica por motivos laborales, fundamentalmente, a la que se añade en la actualidad los motivos de ocio, las lámparas de bronceado, los tratamientos inmunosupresores, entre otros factores, hacen de estas patologías unos de los motivos de consulta más frecuentes para el dermatólogo.

Las queratosis actínicas son un estadio inicial del CE. Se manifiestan como máculo-pápulas eritematosas con escamas o costras en su superficie, de 1 a 3 mm de diámetro, aunque pueden llegar a 1 ó 2 cm, de textura rugosa, como papel de lija, a veces más palpables que visibles, en áreas fotoexpuestas. En el estudio histológico se observan queratinocitos atípicos en las capas basales de la epidermis. Su larga evolución, de meses o años y su localización, en zonas fotoexpuestas (dorso de manos, cara, cuero cabelludo alopecico) también orientan al diagnóstico, que generalmente se realiza sin estudio histológico previo por el dermatólogo, ya que debido a su alta frecuencia, es una patología en la que tenemos gran experiencia clínica. Se estima que el 25% de estas lesiones son autorresolutivas, aunque hasta un 8% pueden desarrollar un CE, lo que justifica, entre otros motivos, su tratamiento, siendo, habitualmente, un manejo terapéutico conservador, utilizándose agentes farmacológicos tópicos, entre los que se

encuentran los retinoides, el 5-fluoracilo, el diclofenaco, el imiquimod, láser y más recientemente, la terapia fotodinámica.

Además, actualmente se conoce la existencia de un área de cancerización o campo de cancerización alrededor de las QA y los CE. Este término ya fue acuñado por Slaughter en 1953 (99) para todas las superficies epiteliales, incluida la piel, refiriéndose a que el cáncer no es un fenómeno celular aislado, sino una tendencia anaplásica adquirida por un grupo de células a la vez. En dichas áreas se han encontrado mutaciones en el gen p53, p16 o en el ras, lo que predispone a desarrollar determinadas neoplasias. Por tanto, el campo de cancerización delimitaría las zonas con alto riesgo de desarrollar QA o CE, aparece en zonas fotoexpuestas de pacientes con fototipos claros y una exposición solar crónica, desarrollando múltiples QA. Esto hace que a pesar de tratar con crioterapia o curetaje de lesiones actínicas puntuales, suelen desarrollar periódicamente más lesiones cercanas a las zonas tratadas previamente. En este sentido, la TFD, además de un excelente resultado cosmético, permite tratar múltiples lesiones a la vez y obtener tasas de curación similares, sino superiores, a los tratamientos ya establecidos, y también, proporciona la ventaja de permitir tratar grandes extensiones de piel y zonas predispuestas a desarrollar un CE.

La TFD es una modalidad terapéutica basada en la destrucción selectiva, oxígeno dependiente, de los tejidos expuestos a una fuente de luz, previamente fotosensibilizados. Por tanto, son necesarios 3 elementos para que se produzca la reacción fotodinámica, un fotosensibilizante, una fuente de luz y el oxígeno. Cada factor es por sí mismo inofensivo, pero su combinación da lugar a la producción de agentes citotóxicos capaces de destruir células patológicas.

El agente FS estimula la síntesis del grupo hemo dentro de las células con acúmulo de porfirinas endógenas, fundamentalmente ppIX. Al aplicar la luz con longitud de onda y densidad de energía adecuadas, en el momento en que la concentración de ppIX sea máxima en las células tumorales y mínima en las sanas, se consigue, además del efecto antitumoral, una mayor selectividad en la destrucción tumoral.

Otra ventaja importante de la TFD es la realización del diagnóstico por fluorescencia (diagnóstico de fluorescencia o diagnóstico fotodinámico). Se sabe que tras la aplicación del FS, las células cargadas de ppIX que se acumulan en la piel, emiten una fluorescencia roja, cuya intensidad y extensión pueden utilizarse para detectar tumores en la superficie cutánea, monitorizar la respuesta al tratamiento o permitir la demarcación del tejido neoplásico o inflamatorio del tejido sano circundante. Su extensión delimitaría el tamaño de la lesión. Y su “fotoblanqueamiento”, es decir, la disminución de la intensidad y extensión de la fluorescencia tras la exposición a la luz, indicaría el consumo de la ppIX y, por tanto, la producción de un daño tisular (39,40). Esta fluorescencia se puede detectar mediante una luz de Wood (luz de 370-400 nm) o mediante un sistema de cámara digital acoplada a un flash ultravioleta, como el que hemos utilizado para el estudio (cámara Olympus E500 acoplada a un flash ultravioleta Dual ClearStone UV-DA®), permitiendo la realización de fotos digitales para una mejor valoración.

Esta detección por fluorescencia equivaldría a un procedimiento diagnóstico y de seguimiento del tratamiento macroscópico del área a tratar que no permiten otras técnicas terapéuticas (41).

Otro factor a favor de su utilización es el perfil de seguridad que presenta. Las contraindicaciones establecidas para la TFD incluyen pacientes con fotosensibilidad, porfirias u otras enfermedades que puedan ser provocadas o agravadas por exposición lumínica, y las alergias a porfirinas, ALA o algún componente de la formulación usada. Pero en contraste con algunas modalidades terapéuticas convencionales dirigidas contra el cáncer, la TFD tiene comparativamente pocos y transitorios efectos adversos, la mayoría locales, siendo los efectos adversos sistémicos prácticamente inexistentes en la TFD dermatológica. El dolor, el eritema y la descamación son los efectos secundarios más frecuentes, con fácil manejo y corta duración (58).

Tras varias décadas de estudio, en Estados Unidos, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó en 1999 el producto ALA 20% para las queratosis actínicas (QA) no hiperqueratósicas y para el tratamiento de las lesiones precancerígenas y cáncer cutáneo. Actualmente en Europa la TFD está aprobada para el tratamiento de las QA, carcinoma basocelular superficial y nodular y la enfermedad de Bowen. La fuente de luz más utilizada en España es la que hemos utilizado en nuestro estudio, una lámpara con emisión de luz roja de 635 nm (Aktilite®), así como el único FS comercializado durante el tiempo que duró el estudio, la crema Metvix® (metil-éster del 5-aminolevulinato (MAL)). Recientemente, se ha comercializado en España, otro FS formulado con BF-200 ALA (Ameluz®) del que todavía no se tiene tanta experiencia (168).

Una limitación importante para la realización del estudio ha sido cómo valorar la eficacia del tratamiento, ya que no existe un método estandarizado que nos permitiera unificar y valorar los resultados. Hay autores que valoran la respuesta contando el número de lesiones antes y después de las sesiones de TFD. Nosotros hemos preferido valorar la eficacia del tratamiento en función del porcentaje de área tratada afecta, tanto visualmente como a la palpación, clasificando los resultados en varias categorías según este porcentaje, de forma similar a otras dermatosis evaluadas en la práctica habitual. En nuestro estudio, para evaluar la eficacia del tratamiento, comparamos el grado de afectación del área tratada con TFD al comienzo de cada sesión, realizándose dos sesiones separadas por tres semanas y un seguimiento posterior de un mes. Así se clasificaron en cuatro grados, grado 1 con afectación < 25% del área a tratar con queratosis actínicas; grado 2, 25-50% del área a tratar con queratosis actínicas; grado 3, 51-75% del área a tratar y grado 4, 76-100% del área a tratar con queratosis actínicas. Sólo se detectaron casos sin lesiones (curación) tras las dos sesiones de tratamiento, por lo que en la visita de seguimiento al mes, el grado 1 se subdivide en dos, el grado 1 con lesiones en <25% del área tratada y el grado 0, con 0% de área tratada afecta por QA.

Durante la realización de ambas sesiones de TFD, también se valoró la emisión de fluorescencia previa a la exposición a la luz (luz roja de 635 nm (Aktilite®)) y la emisión posterior a esa exposición, mediante la realización de una fotografía de fluorescencia con una cámara Olympus E500 acoplada a un flash ultravioleta de 400nm (Dual ClearStone UV-DA®), clasificando los resultados en porcentajes, de la misma manera que el grado de afectación.

Otro dato recogido en la muestra ha sido el dolor al realizar la técnica, puesto que no hay una manera estandarizada de evaluar la tolerancia al tratamiento, se decidió la utilización de una escala visual analógica (EVA) de intensidad, que consiste en un línea recta horizontal, de 10cm de longitud, donde los extremos marcan la severidad del dolor. En el extremo izquierdo aparece la ausencia de dolor y en el derecho se refleja el mayor dolor imaginable. Esto permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproductibilidad entre los observadores y de fácil comprensión y rápida realización por los pacientes. Sin embargo, no es una forma de medida objetiva lo que limita la capacidad de extraer conclusiones firmes, aunque esta es una limitación presente siempre a la hora de evaluar la tolerancia de los tratamientos por el propio sujeto.

### **CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.**

Las QA son más frecuentes en pacientes de edad avanzada y en el sexo masculino, reflejándose estos datos en las muestras con las que se realizan los estudios, como ocurre en el nuestro. Aunque no parece que la variable sexo influya en los resultados, ya que se han realizado estudios con un número similar de hombres y mujeres y no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos a la hora de la respuesta terapéutica de las QA.

Los fototipos Fitzpatrick predominantes son en III y el IV, como corresponde a la población del área Hospitalaria de Valme y a la población andaluza en general. Sin embargo, esto no parece influir en los resultados, no se ha objetivado relación, estadísticamente

significativa, entre el fototipo y la localización de las lesiones, el grado de afectación, la intensidad del dolor, la intensidad de la fluorescencia emitida, ni con el resultado final de la técnica.

El 86% de los pacientes del estudio, habían sufrido una exposición solar crónica a lo largo de su vida, fundamentalmente asociada a la actividad laboral, con el consiguiente desarrollo de las QA. Esta ha sido tradicionalmente la forma de exposición solar más frecuente en los pacientes de edad avanzada andaluces, con una actividad laboral desarrollada al aire libre en sectores como el agrícola, ganadero o pesquero.

La fotoexposición crónica laboral en pacientes hombres, en su mayoría, con un alto índice de alopecia androgenética, creemos que ha podido ser una causa fundamental para una mayor localización de las lesiones en la zona interparietal en los pacientes de nuestro estudio (50% de casos).

## **EFICACIA Y TOLERABILIDAD.**

Para valorar su eficacia y compararla con otras terapias, hay que recordar que la muestra tiene un grado de afectación inicial elevado, esto es posiblemente debido a los criterios de derivación que utilizamos para la realización de esta técnica. Las derivaciones de los pacientes para el estudio la han realizado todos los dermatólogos de la Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital de Valme, generalmente si los pacientes presentan pocas lesiones se realizan tratamientos como crioterapia, imiquimod o diclofenaco tópicos, mientras que si el área afecta es mayor, con múltiples lesiones o

varias recidivas a terapéuticas previas, es cuando se indica la realización de la TFD.

Por tanto, el grado de afectación de los pacientes de la muestra al inicio del estudio es elevado, el 76% de ellos presentan más del 50% de la zona a tratar afectada por QA. Como es lógico pensar, debido a la efectividad de la técnica, esta afectación fue disminuyendo a medida que se realizaban los tratamientos, llegando a un 94,1 % de pacientes con un porcentaje de afectación menor al 25% del área a tratar, esto corresponde a 49 de los 50 pacientes del estudio, sólo hubo un paciente con afectación algo mayor (25-50%) que había comenzado el estudio con el grado de afectación máximo (76-100% área afecta). Además, de esos 49 pacientes, 33 (66% del total) presentaban remisión completa de las lesiones al finalizar el estudio. Por tanto, la respuesta a las dos sesiones de TFD fue de 66% (33 pacientes) de curación o remisión completa, 32% (16 pacientes) de respuesta parcial con mínima afectación (menos del 25% del área tratada afecta) y 2% (1 paciente) de respuesta parcial con moderada afectación (25-50% del área tratada). Este porcentaje de respuesta del 100% con un índice de curación de 66% es similar a lo publicado con anterioridad, con porcentajes de curación variables entre un 65% y un 100% (tablas 8 y 9) (94,95).

Si analizamos los resultados de ambas sesiones por separado, en el primer tratamiento, 29 pacientes de los 50 (58% del total) tenían una afectación previa del área a tratar del 51-75%, mientras que al finalizar el tratamiento, 13 tenían una afectación menor del 25% y 16 la tenían del 25-50%, por tanto en todos los casos se redujo el grado de afectación del área tras aplicarse una sola sesión de TFD. Esta disminución del área de afectación se produjo en todos los pacientes y en ambas sesiones de tratamiento, pero no se obtuvo ningún caso de



curación tras la primera sesión, por lo que recomendamos la realización de dos sesiones como régimen terapéutico mínimo habitual para las QA, al igual que lo recomendado en estudios anteriores (169).

La reducción en la emisión de fluorescencia tras los tratamientos es lo esperado si la técnica se realiza correctamente, debido a la destrucción tisular producida al exponer ese tejido, con altos niveles de pIX intracelular, a la luz roja. Es el denominado “fotoblanqueamiento”, y nos indica una disminución de la intensidad y extensión de la fluorescencia tras la exposición a la fuente de luz, que reflejaría la destrucción de esos tejidos emisores de fluorescencia y por tanto, la eficacia del tratamiento frente a las lesiones. En el estudio, se llegó al 98% de pacientes con una emisión de fluorescencia menor al 25% tras finalizar los dos tratamientos.

Según los datos de nuestro estudio, parece haber una ligera tendencia a la persistencia de más lesiones en los pacientes con mayor fluorescencia previa, aunque sin significación estadística. Por lo que necesitaríamos un grupo mayor de pacientes para desarrollar esta idea, no pudiendo confirmar nuestra impresión de a mayor fluorescencia previa, mayor afectación tendrá el paciente al final del tratamiento estándar (dos sesiones) o mayor número de sesiones necesitaremos para obtener resultados óptimos.

La tolerancia a la TFD fue buena, sólo 3 de los 50 pacientes no repetirían el tratamiento. La intensidad del dolor, recogida mediante la escala EVA, fue mayor en el primer ciclo (7,54 de media  $\pm$  1,897) que en el segundo (5,08 de media  $\pm$  1,550), e incluso parece existir relación positiva entre la intensidad del dolor y el grado de afectación antes de los tratamientos en nuestros pacientes, con significación estadística en el segundo ciclo terapéutico ( $p=0,043$ ).

Sin embargo, este dolor no hemos podido relacionarlo con el grado de afectación que va a tener el paciente después de los tratamientos, que se evalúa en la visita siguiente, es decir, no hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre la intensidad del dolor durante la realización de la TFD y la eficacia de esta, posiblemente por tamaño muestral insuficiente.



---

## **CONCLUSIONES**

De la realización del presente estudio, en el que describimos nuestra experiencia sobre la terapia fotodinámica en el tratamiento de las queratosis actínicas en cincuenta pacientes, realizando dos sesiones de tratamiento con el fotosensibilizante Metvix® y exposición a la luz roja Aktelite® tras tres horas de incubación, se extraen las siguientes conclusiones:

1º.- La TFD es un tratamiento eficaz y bien tolerado para las queratosis actínicas. Necesitando un mínimo de dos sesiones para obtener casos de curación del área tratada.

2º.- Parece existir una tendencia positiva entre el grado de afectación previo al tratamiento, la intensidad de la fluorescencia emitida por la zona a tratar previa a la exposición con la luz roja y la intensidad del dolor producido durante la técnica.

3º.- No hemos encontrado relación en nuestra muestra, entre la intensidad del dolor que experimenta el paciente al realizar la TFD y la respuesta terapéutica.

4º.- No hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre el fototipo Fitzpatrick y la respuesta terapéutica a la TFD. Tampoco se ha observado influencia del fototipo Fitzpatrick en los datos demográficos y epidemiológicos de la muestra, ni relación con la intensidad del dolor.



---

**RESÚMEN**

La TFD ha demostrado en los últimos años ser un tratamiento muy eficaz para las QA, incluyendo casos recalcitrantes muy resistentes a otras terapias, permitiendo, además, tratar zonas amplias y campo de cancerización, con un excelente resultado cosmético. También puede ser utilizada como técnica diagnóstica al emitir fluorescencia el área patológica, este diagnóstico por fluorescencia permite delimitar la lesión y valorar la respuesta terapéutica.

Desde su aprobación en Europa en 2005, no han cesado las publicaciones con casos y series de casos tratados con TFD en las indicaciones aprobadas (QA, CBC y EB) y en múltiples patologías cutáneas como uso compasivo.

Todavía hay muchas interrogantes sobre esta técnica y decidimos realizar este trabajo con el objetivo principal de evaluar la relación existente entre la intensidad de la fluorescencia emitida por las queratosis actínicas, el dolor producido por la TFD y la respuesta terapéutica a esta. Para ello, seleccionamos 50 pacientes mayores de edad con múltiples QA y se les aplicaron 2 sesiones de TFD con MAL, tras 3 horas de incubación y exposición posterior a una luz roja de 635nm, con 3 semanas de diferencia y se protocolizó una visita de seguimiento al mes de terminar la segunda sesión. Además de la respuesta terapéutica, se recogió el tipo de exposición solar que habían tenido los pacientes, el fototipo Fitzpatrick, edad, sexo, la emisión de fluorescencia antes y después de la exposición a la luz roja y la intensidad del dolor causado durante la técnica.

Según los datos recogidos en este estudio, se produjo respuesta terapéutica en el 100% de los casos y en ambas sesiones de tratamiento, aunque no se obtuvieron casos de curación hasta terminar la segunda sesión, un 66% de curación. Por lo que

recomendamos la utilización de dos sesiones como régimen terapéutico mínimo para las QA, al igual que lo recomendado en otros estudios previos. No hemos encontrado influencia de la edad, el tipo de exposición solar y el fototipo sobre la respuesta terapéutica, la emisión de fluorescencia o la intensidad del dolor. Pero sí hemos observado una relación positiva, sin significación estadística, entre el grado de afectación previo al tratamiento, la emisión de fluorescencia previa a la exposición a la luz roja de 635 nm y la intensidad del dolor al realizar la terapia. Sin embargo, este dolor no hemos podido correlacionarlo con el grado de afectación que va a tener el paciente después de los tratamientos, es decir, no a mayor dolor durante la terapia hay mejor resultado posterior, pero sí, generalmente, a más lesiones a tratar más dolor.

En relación con la emisión de fluorescencia, parece que a mayor emisión de fluorescencia previa a la realización de la TFD, mayor número de lesiones pueden persistir al finalizar la técnica, por tanto, podría ser un indicativo del número de sesiones a realizar para obtener una respuesta terapéutica completa. No hemos conseguido relacionar la disminución de la fluorescencia tras los tratamientos con la intensidad del dolor o la respuesta terapéutica final.

El dolor sigue siendo el efecto secundario más temido por los pacientes, pero no fue motivo suficiente para rechazar la terapia, en general bien tolerada y con excelentes resultados cosméticos.

Somos conscientes de las limitaciones de nuestro trabajo y de los posibles sesgos de selección y confusión. Pero consideramos nuestros hallazgos interesantes y esperamos que sean el inicio de más estudios sobre esta terapia en nuestra zona geográfica.



---

**BIBLIOGRAFÍA**



- 1.- Wilson BT, Mang T. Photodynamic therapy of cutaneous malignancies. Clin Dermatol. 1995; 13: 91-96.
- 2.- Goldman M.P. Terapia fotodinámica. Serie Dermatología Estética. Editorial Elsevier Saunders. 2006.
- 3.- Raab O. Ueber die Wirkung fluoreszierenden Stoffe auf Infusorien. Z Biol. 1900; 39: 524-526.
- 4.- Von Tappeiner H, Jessionek A. Therapeutische Versuche mit fluorescierenden Stoffen. Munich Med Wochenschr. 1903; 47: 2042-2044.
- 5.- Nestor MS, Gold MH, Kauvar AN. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. J Drugs Dermatol. 2006; 5: 140-54.
- 6.- Fritsch C, Ruzicka T. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in dermatology from experimental state to clinic standard methods. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 2006; 25: 425-39.
- 7.- Daniell MD, Hill JS. A history of photodynamic therapy. Aust NZJ Surg. 1991; 61: 341-8.
- 8.- Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, et al. Photodynamic therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res. 1978; 38: 2628-35.
- 9.- Kennedy JC, Pottier RH, Pross, DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. J Photochem Photobiol B. 1990; 6: 143-8.

- 10.- Kennedy J, Pottier R. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B.*1992; 14: 275-92.
- 11.- Kennedy JC, Marcus SL, Pottier RH. Photodynamic therapy (PDT) and photodiagnosis (PD) using endogenous photosensitization induced by 5-aminolevulinic acid (ALA): mechanisms and clinical results. *J Clin Med Surg.* 1996; 14: 289-304.
- 12.- Pariser DM et al. Photodynamic therapy with topical MAL for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 227-32.
- 13.- Kolde G. Follow-up analysis of the efficacy of photodynamic therapy in actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2013; 169:1156. doi: 10.1111/bjd.12558.
- 14.- Farhi D, Bedane C, Savary J, Basset-Seguin N. The France-PDT study: a national prospective observational cohort survey on the use of methyl-aminolevulinate photodynamic therapy in France, with up to 6-month follow-up. *Eur J Dermatol.* 2013; 23: 68-76.
- 15.- I Aldanondo Fernández de la Mora, P Jaén Olasolo. Mecanismo de acción. Elección del fotosensibilizante y la fuente de luz. *Terapia Fotodinámica (P Redondo y M Sánchez Viera).* 2007; cap 2: 23-36.
- 16.- Gilaberte Y. Fotosensibilizantes. *Terapia fotodinámica (Edic Aula Médica).* 2008; cap 2: 17-30.
- 17.- Stapleton M, Rhodes LE. Photosensitizers for photodynamic therapy of cutaneous diseases. *J Dermatol Treat.* 2003; 14: 107-112.
- 18.- Miller JD, Baron ED, Scull H, et al. Photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc 4: The case experience with preclinical mechanistic and early clinical-translational studies. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007; 224: 290-99.

19.- Josefsen LB, Boyle RW. Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers. *Met Based Drugs*. 2008; 2008: 276109.

20.- Pandey RK, Kadish KM. Porphyrins as Photosensitizers in Photodynamic Therapy. In "The Porphyrin Handbook". Edit by KM Smith. Academic Press:New York. 2000, 157-230.

21.- Gilaberte Y, Serra-Guillén C, De las Heras E, et al. Terapia fotodinámica en dermatología. *Actas Dermosifiliogr*. 2006; 97: 83-102.

22.- Lee PK, Kloser A. Current methods for photodynamic therapy in the US: comparison of MAL/PDT and ALA/PDT. *J Drugs Dermatol*. 2013; 12: 925-30.

23.- Barrera MV y Herrera E. Tratamiento quimioterápico tópico de la queratosis actínica y el cáncer cutáneo no melanoma: situación actual y perspectivas. *Actas Dermosifiliogr*. 2007; 98: 556-62.

24.- May BK, Bawden MJ. Control of heme biosynthesis in animals. *Semin Hematol*. 1989; 26: 150-156.

25.- Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol*. 1998; 134: 207-214.

26.- Smits T, van Laarhoven AI, Staassen A, van de Kerkhof PC, van Erp PE, Gerritsen MJ. Induction of protoporphyrin IX by aminolaevulinic acid in actinic keratosis, psoriasis and normal skin: preferential porphyrin enrichment in differentiated cells. *Br J Dermatol*. 2009; 160: 849-57.

27.- Braathen LR, Paredes BE, Saksela O, Fritsch C, Gardlo K, Morken T, Frølich KW, Warloe T, Solér AM, Ros AM. Short incubation with methyl aminolevulinate for photodynamic therapy of actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23: 550-5.

28.- Szeimies RM, Stockfleth E, Popp G, Borrosch F, Brüning H, Dominicus R, Mensing H, Reinhold U, Reich K, Moor AC, Stocker M, Ortlund C, Brunnert M, Hauschild A. Long-term follow-up of

photodynamic therapy with a self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: 12 months data. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 410-4.

29.- Szeimies RM, Radny P, Sebastian M, Borrosch F, Dirschka T, Krähn-Senftleben G, Reich K, Pabst G, Voss D, Foguet M, Gahlmann R, Lübbert H, Reinhold U. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Br J Dermatol.* 2010; 163: 386-94.

30.- Dirschka T, Radny P, Dominicus R, *et al.* Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 137-46.

31.- Gilaberte Y. Fuentes de luz. Terapia fotodinámica (Edic Aula Médica). 2008; cap 3: 31-38.

32.- Karrer S, Baumler W, Abels C. Lg-pulsed dye láser for photodynamic therapy: investigations in vitro and in vivo. *Lasers Surg Med.* 1999; 25: 51-59.

33.- Alexiades-Armenakas M,. Aminolaevulinic acid photodynamic therapy for actinic keratosis, actinic cheilitis, acne: vascular lasers. *Dermatol Clin.* 2007; 25: 25-33.

34.- Downs AM, Bower CB, Oliver DA, Stone CA. Methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy for actinic keratoses, squamous cell carcinoma in situ and superficial basal cell carcinoma employing a square wave intense pulsed light device for photoactivation. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 189-90.

35.- Pariser D, Loss R, Jarratt M, Abramovits W, *et al.* Topical methylaminolevulinate photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: A randomized, double-

blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59: 569-76.

36.- Strasswimmer J, Grande DJ. Do pulsed lasers produce an effective photodynamic therapy response? *Lasers Surg Med.* 2006; 38: 22-5.

37.- Kawauchi S, Morimoto Y, Sato S. Differences between cytotoxicity in photodynamic therapy using a pulsed laser and a continuous wave laser: study of oxygen consumption and photobleaching. *Lasers Med Sci.* 2004; 18: 179-83.

38.- Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M, Stender IM, Berne B, Kroon S, Andersen BL, Mørk C, Sandberg C, Ibler KS, Jemec GB, Brocks KM, Philipsen PA, Heydenreich J, Haedersdal M, Wulf HC. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp - a randomized multicentre study. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 1327-32.

39.- A. Harto, M. Fernández-Guarino. Diagnóstico por fluorescencia o fotodinámico. Fotografía con luz ultravioleta. *Rev Chil Dermatol.* 2007; 23: 260-8.

40.- Tyrrell J, Campbell S, Curnow A. The relationship between protoporphyrin IX photobleaching during real-time dermatological methyl-aminolevulinate photodynamic therapy (MAL-PDT) and subsequent clinical outcome. *Lasers Surg Med.* 2010; 42: 613-9.

41.- Fernández Guarino M, Harto A, y colaboradores. Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional del tratamiento de queratosis actínicas múltiples con metilaminolevulinato tópico y luz roja: resultados en la práctica clínica y correlación con la imagen de fluorescencia. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99: 779-87.

42.- Gilaberte Y. Métodos de diagnóstico no invasivos adyuvantes a la terapia fotodinámica. *Terapia fotodinámica (Edic Aula Médica).* 2008; cap 9: 107-16.

43.- A. Marquet, M. Fernández-Guarino, B. Pérez-García, A. Harto, P. Jaén. Terapia fotodinámica en dermatología. *Dermatología Práctica*. 2006; 14:30-35.

44.- A. Harto-Castaño, C. García-Millán, A. Marquet-Ryan. La fotografía en terapia fotodinámica. Diagnóstico por fluorescencia. *Terapia Fotodinámica* (P Redondo Bellón y M Sánchez Viera). 2007; cap 8: 105-24.

45.- Tyrrell J, Campbell S, Curnow A. Validation of a non-invasive fluorescence imaging system to monitor dermatological PDT. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2010; 7: 86-97.

46.- Hasson A. N. Terapia Fotodinámica en Dermatología. *Rev. Chilena Dermatol*. 2007; 23: 6-11.

47.- Fritsch C, Ruzicka T. FDAP: Correlation of in vivo-Tumor fluorescence and Histopathology. *Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy of skin diseases* (Springer-Wien New York). 2003; G.6: 46-50.

48.- Gilaberte Y. Mecanismo de acción. *Terapia fotodinámica* (Edic Aula Médica). 2008; cap 4: 39-47.

49.- Ji Z, Yang G, Vasovic V, Cunderlikoba B, Suo Z, Nesland JM, Peng Q. Subcelular location pattern of protoporphyrin IX is an important determinant for its photodynamic efficiency of human carcinoma and normal cells lines. *J Photochem Photobiol B*. 2006; 84; 213-229.

50.- Kriska T, Korytowski W, Girotti AW. Role of mitochondrial cardiolipin peroxidation in apoptotic photokilling of 5-aminolaevulinic acid treated tumor cells. *Arch Biochem Biophys*. 2005; 25: 435-446.

51.- Puizina-Ivic N, Zorc H, Vanjaka-Rogosic L, Miric L, Persin A. Fractionate illumination improves the outcome in the treatment of

precancerous lesions with photodynamic therapy. *Coll Antropol.* 2008; 32: 67-73.

52.- Gomer CK, Rucker N, Murphree AL. Transformation and mutagenic potential of porphyrin photodynamic therapy in mammalian cells. *Int J Radiat Biol.* 1988; 53: 651-659.

53.- Palsson S, Gustafsson L, Bendsoe N, Soto Thompson M, Andersson-Engels S, Svanberg K. Kinetics of the superficial perfusion and temperature in connection with photodynamic therapy of basal cells carcinomas using esterified and non-esterified 5-aminolaevulinic acid. *Br J Dermatol.* 2003; 148: 1179-1188.

54.- Ohlerth S, Luluhova D, Buzhholz J, Ross M, Walt H, Kaser-Holtz B. Changes in vascularity and blood volume as a result of photodynamic therapy can be assessed with power Doppler ultrasonography. *Lasers Surg Med.* 2006; 38: 229-234.

55.- Almeida R, Manadas BJ, Carvalho AP, Duarte CB. Intracellular signaling mechanism in photodynamic therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2004; 1704: 59-86.

56.- Qiang YG, Yow CMN, Huang Z. Combination of photodynamic therapy and immunomodulation-current status and future trends. *Med Res Rev.* 2008; 28: 632-44.

57.- Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 207-14.

58.- Gilaberte Y. Efectos adversos de la TF dermatológica. *Terapia fotodinámica (Edic Aula Médica).* 2008; cap 8: 97-105.

59.- Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. *Oncología.* 2005; 28: 139-43.

- 60.- C Silvente San Nicasio y M Sánchez Viera. Complicaciones. Tratamiento del dolor. Terapia Fotodinámica (P Redondo Bellón y M Sánchez Viera). 2007; cap 11: 171-84.
- 61.- Orenstein A, Kostenich G, Tsur H. Temperature monitoring during photodynamic therapy of skin tumors with topical 5-aminolevulinic acid application. *Cancer Lett.* 1995; 93: 227-32.
- 62.- Ericson MB, Wennberg AM, Larkö O. Review of photodynamic therapy in actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2008; 4: 1-9.
- 63.- Wiegell SR, Skiveren J, Philipsen PA, Wulf HC. Pain during photodynamic therapy is associated with protoporphyrin IX fluorescence and fluence rate. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 727-33.
- 64.- Apalla Z, Sotiriou E, Panagiotidou D, Lefaki I, Goussi C, Loannides D. The impact of different fluence rates on pain and clinical outcome in patients with actinic keratoses treated with photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011; 27: 181-5.
- 65.- Piffaretti F, Zellweger M, Kasraee B, Barge J, Salomon D, van den Bergh H, Wagnières G. Correlation between Protoporphyrin IX Fluorescence Intensity, Photobleaching, Pain and Clinical Outcome of Actinic Keratosis Treated by Photodynamic Therapy. *Dermatology.* 2013; 227: 214-25.
- 66.- Grapengiesser S, Ericson M, Gudmundsson F. Pain caused by photodynamic therapy of skin cancer. *Clin Exp Dermatol.* 2002; 27: 493-7.
- 67.- Sandberg C, Stenquist B, Rosdahl I. Important factors for pain during photodynamic therapy for actinic keratosis. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86: 404-8.



68.- Stender IM, Borgbjerg FM, Villumsen J. Pain induced by photodynamic therapy of warts. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2006; 22: 304-9.

69.- Arits AH, van de Weert MM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Pain during topical photodynamic therapy: uncomfortable and unpredictable. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24: 1452-7.

70.- Gholam P, Denk K, Sehr T, Enk A, Hartmann M. Factors influencing pain intensity during topical photodynamic therapy of complete cosmetic units for actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63: 213-8.

71.- Buinauskaite E, Zalinkevicius R, Buinauskiene J, Valiukeviciene S. Pain during topical photodynamic therapy of actinic keratoses with 5-aminolevulinic acid and red light source: randomized controlled trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013; 29: 173-81.

72.- Wiegell SR, Haedersdal M, Wulf HC. Cold water and pauses in illumination reduces pain during photodynamic therapy: A randomized clinical study. *Acta Derm Venereol*. 2009; 89: 145-9.

73.- Paoli J, Halldin C, Ericson MB, Wennberg AM. Nerve blocks provide effective pain relief during topical photodynamic therapy for extensive facial actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33: 559-64.

74.- Serra-Guillen C, Hueso L, Nagore E, Vila M, Llombart B, Requena Caballero C, Botella-Estrada R, Sanmartin O, Alfaro-Rubio A, Guillen C. Comparative study between cold air analgesia and supraorbital and supratrochlear nerve block for the management of pain during photodynamic therapy for actinic keratoses of the frontotemporal zone. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 353-6.

75.- Halldin CB, Gonzalez H, Wennberg AM, Lepp M. Patients' experiences of pain and pain relief during photodynamic therapy on actinic keratoses: an interview study. *Acta Derm Venereol*. 2013; 93: 433-7.

- 76.- Halldin CB, Paoli J, Sandberg C, Ericson MB, Wennberg AM. Transcutaneous electrical nerve stimulation for pain relief during photodynamic therapy of actinic keratoses. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88: 311-3.
- 77.- Kaae J, Philipsen PA, Haedersdal M, Wulf HC. Immediate whealing urticaria in red light exposed areas during photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88: 480-3.
- 78.- Monfrecola G, Procaccini EM, D'Onofrio D. Hyperpigmentation induced by topical 5-aminolaevulinic acid plus visible light. *J Photochem Photobiol B.* 2002; 68: 147-55.
- 79.- Stables GI, Stringer MR, Robinson DJ, Ash DV. Large patches of Bowen's disease treated by topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 1997, 136: 957-60.
- 80.- Morton CA, Whitehurst C, McColl JH. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 319-24.
- 81.- Finlan LE, Kernohan NM, Thomson G. Differential effects of 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy and psoralen + ultraviolet A therapy on p53 phosphorylation in normal human skin in vivo. *Br J Dermatol.* 2005; 153: 1001-10.
- 82.- Takahashi H, Nakajima S, Sakata I. ATX-S10(Na)-photodynamic therapy is less carcinogenic for mouse skin compared with ultraviolet B irradiation. *Br J Dermatol.* 2005; 153: 1182-6.
- 83.- Bissonette R, Bergeron A, Liu Y. Large surface photodynamic therapy with aminolevulinic acid: treatment of actinic keratoses and beyond. *J Drugs Dermatol.* 2004; 3: S26-S31.
- 84.- Nestor MS, Gold MH, Kauvar AN. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. *J Drugs Dermatol.* 2006; 5: 140-54.

85.- Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27: 536-44.

86.- Miller SJ y Moresi JM. Neoplasias cutáneas. *Dermatología*. 2004; cap 109; 1677-96.

87.- Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol*. 2008; 159: 1245-66.

88.- Lindberg-Larsen R, Sølvsten H, Kragballe K. Evaluation of recurrence after photodynamic therapy with topical methylaminolaevulinate for 157 basal cell carcinomas in 90 patients. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92: 144–147.

89.- Baset-Seguin N, Ibboston S, Emtestam L, et al. MAL-PDT versus cryotherapy in primary superficial basal cell carcinoma: results of 48-months follow-up. *J Eur Acad Dermatol*. 2005; 19: 237.

90.- Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y. Photodynamic therapy using topical delta aminolaevulinate versus surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol*. 2004; 140: 17-23.

91.- Tierney E, Barker A, Ahdout J, Hanke CW, Moy RL, Kouba DJ. Photodynamic therapy for the treatment of cutaneous neoplasia, inflammatory disorders, and photoaging. *Dermatol Surg*. 2009; 35: 725-46.

92.- Morton CA et al. A 24-month update of a placebo controlled European study comparing MAL-PDT with cryotherapy and 5-fluoracil in patients with Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19: 237-8

93.- Cox MH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease. *Br J Dermatol*. 1999; 141: 633-641.

94.- Fai D, Arpaia N, Romano I, Vestita M, Cassano N, Vena GA. Methyl-aminolaevulinate photodynamic therapy for the treatment of actinic keratoses and non-melanoma skin cancers: a retrospective analysis of response in 462 patients. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009; 144: 281-5.

95.- Truchuelo M, Fernández-Guarino M, Fleta B, Alcántara J, Jaén P. Effectiveness of photodynamic therapy in Bowen's disease: an observational and descriptive study in 51 lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26: 868-74.

96.- Wlodek C, Ali FR, Lear JT. Use of photodynamic therapy for treatment of actinic keratoses in organ transplant recipients. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 349526.

97.- Nashan D, Meiss F, Müller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses - a systematic review. *Eur J Dermatol*. 2013; 23: 14-32.

98.- Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguin N et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 125-143.

99.- Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer*. 1953; 6: 963-8.

100.- Fernández-Guarino M, Harto A, Jaén P. Terapia fotodinámica: estudios con metilaminolevulinato en queratosis actínicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2010; 101: 315-22.

101.- Freeman M, Vinciullo C, Francis D, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolaevulinate (Metvix®) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatol Treat*. 2003; 14: 99-106.

102.- Smits T, Moor ACE. New aspects in photodynamic therapy of actinic keratoses. *J Photochem Photobiol B*. 2009; 96: 159-69.

103.- Stritt A, Merk HF, Braathen LR, von Felbert V. Photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis. *Photochem Photobiol.* 2008; 84: 388-98.

104.- Apalla Z, Sotiriou E, Chovarda E, Lefaki I, Devliotou-Panagiotidou D, Loannides D. Skin cancer: preventive photodynamic therapy in patients with face and scalp cancerization. A randomized placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 171-5.

105.- Serra-Guillen C, Nagore E, Hueso L, Llombart B, Requena C, Sanmartín O, Botella-Estrada R, Guillen C. A randomised comparative study of tolerance and satisfaction in the treatment of actinic keratosis of the face and scalp between 5% imiquimod cream and photodynamic therapy with methyl aminolevulinate. *Br J Dermatol.* 2011; 164: 429-33.

106.- Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ.* 2001; 323: 334-6.

107.- Buggiani G, Troiano M, Rossi, Lotti T. Photodynamic therapy: Off-label and alternative use in dermatological practice. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2008; 5: 134-8.

108.- Fernández-Guarino M, García-Morales I, Harto A, Montull C, Pérez-García B, Jaén P. Terapia fotodinámica: nuevas indicaciones. *Actas Dermosifiliogr.* 2007; 98: 377-95.

109.- Boehncke W-H, Koning K, Ruck A et al. In vitro and in vivo effects of photodynamic therapy in cutaneous T lymphoma. *Acta Dermatovenereol.* 1994; 74: 201-205.

110.- Boehncke W-H, Ruck A, Naumann J et al. Comparison of sensitivity towards photodynamic therapy of cutaneous resident and infiltrating cells types in vitro. *Lasers Surg Med.* 1996; 19: 451-457.

111.- Oresteina A, Haik J, Tamir J, et al. Photodynamic therapy of cutaneous lymphoma using 5- aminolevulinic acid topical application. *Dermatol Surg.* 2000; 26: 765-770.

112.- Rittenhous- Diakun K, Van Lenngoed H, Morgan J, et al. The role of transferrin receptor ( CD71) in photodynamic therapy of activated and malignant lymphocytes using the heme precursor delta-aminolevulinic acid (ALA). *Photochem Photobiol.* 1995; 61: 523-528.

113.- Khan SA, Dougherty TJ, Mang TS. An evaluation of photodynamic therapy in the management of cutaneous metastases of breast cancer. *Eur J Cancer.* 1993; 29 A: 1686-90.

114.- Lapes M, Petera J, Jirsa M. Photodynamic therapy of cutaneous metastases of breast cancer after local application of meso-tetra-(para-sulphophenyl)-porphyrin (TPPS4). *J Photochem Photobiol B.* 1996; 36: 205-7.

115.- Cohen PR, Schulze KE, Tschen JA, Hetherington GW, Nelson BR. Treatment of extramammary Paget disease with topical imiquimod cream: case report and literature review. *South Med J.* 2006; 99: 396-402.

116.- Moreno- Arias GA, Conill C, Sola-Casas MA, Mascaro-Galy JM, Grimalt R. Radiotherapy for in situ extramammary Paget disease of the vulva. *J Dermatolog Treat.* 2003; 14: 119-23.

117.- Henta. Photodynamic therapy for inoperable vulval Paget's disease using delta-aminolaevulinic acid: successful management of a large skin lesion. *Br J Dermatol.* 1999; 141: 347-9.

118.- Becker- Wegerich PM, Fristsch C, Schulte KW, Megahed M, Neuse W, Goerz G et al. Carbon dioxide laser treatment of extramammary Paget's disease guided by photodynamic diagnosis. *Br J Dermatol.* 1998; 138: 169-72.

119.- Calzavara-Pinton PG. Repetitive photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid as an appropriate approach to the

routine treatment of superficial non-melanoma skin tumors. *J Photochem Photobiol B*. 1995; 29: 743-51.

120.- Nayeemuddin FA, Wong M, Yell J, Rhodes LE. Topical photodynamic therapy in disseminated superficial actinic porokeratosis. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27: 703-6.

121.- Cavichinni S, Tournalaki A. Successful treatment of disseminated superficial actinic porokeratosis with methyl aminolevulinate-photodynamic therapy. *J Dermatolog Treat*. 2006; 17: 190-1.

122.- R. Ruiz Rodriguez, J.G. Alvarez, P Jaen, A. Acevedo, S. Cordoba. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47: 740-42.

123.- Pedraz Muñoz J, Daudén Tello E. Psoriasis I: Etiopatogenia, clínica y diagnóstico. *Manual de Dermatología (Grupo Aula Médica)*. 2010; cap 12: 171-84.

124.- Radakovic- Fijan S, Blecha- Thalhammer U, Scheleyer V, et al. Topical aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy as a treatment option for psoriasis? Results of a randomized, observer-blinded study. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 279.

125.- Bissonette et al. Systemic photodynamic therapy with aminolevulinic acid induces apoptosis in lesional T lymphocytes of psoriatic plaques. *J Invest Dermatol*. 2002; 119: 77-83.

126.- Smits T, Kleinpenning MM, van Erp P, van de Kerkhof P, Gerritsen M. A placebo-controlled randomized study on the clinical effectiveness, immunohistochemical changes and protoporphyrin IX accumulation in fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006; 155: 429-36.

127.- Fransson J, Ros AM. Clinical and immunohistochemical evaluation of psoriatic plaques treated with topical 5-aminolevulinic

acid photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005; 21: 326-32.

128.- Kleinpenning MM, Smits T, T, Ewalds E, Van Erp P, Van de Kerkhof P, Gerritsen M. Heterogeneity of fluorescence in psoriasis after application of 5-aminolevulinic acid: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol*. 2006; 155: 539-45.

129.- Romero A, Hernández-Núñez A, Córdoba-Guijarro S, et al. Treatment of recalcitrant erosive vulvar lichen sclerosis with photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: S46-7.

130.- Hillemanns P, Untch M, Prove F Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosis with 5-aminolaevuliniv acid. *Obstet Gynecol*. 1999; 93: 71-74.

131.- Ramírez Santos A, Fernández Redondo V. Esclerodermia, morfea y enfermedad del tejido conectivo. *Manual de Dermatología (Grupo Aula Médica)*. 2010; cap 25: 395-410.

132.- Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM. Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. *Acta Derm Venereol*. 2000; 80: 26-7.

133 .- Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2000; 115: 183-92.

134.- Pollock B, Turner D, Stringer MR. Topical aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris: a study of clinical efficacy and mechanism of action. *Br J Dermatol*. 2004; 151: 616-22.

135.- Yin R(1), Hao F, Deng J, Yang XC, Yan H. Investigation of optimal aminolaevulinic acid concentration applied in topical aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for treatment of moderate to severe acne: a pilot study in Chinese subjects. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 1064-71.



136.- Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A. Photodynamic therapy for acne vulgaris with topical 5-aminolevulinic acid. Arch Dermatol. 2000; 136: 1093-5.

137.- Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using methyl aminolaevulinate: a blinded, randomized, controlled trial. Br J Dermatol. 2006; 154: 969-76.

138.- Ross EV. Optical treatments for acne. Dermatol Ther. 2005; 18: 253-66.

139.- Alster TS, Surin-Lord SS. Photodynamic therapy: practical cosmetic applications. J Drugs Dermatol. 2006; 5: 764-8.

140.- Serrano G, Lorente M, Reyes M, Millán F, Lloret A, Melendez J, Navarro M<sup>a</sup>, Navarro M. Photodynamic therapy with low-strength ALA, repeated applications and short contact periods (40-60 minutes) in acné, photoaging and vitiligo. J Drugs Dermatol. 2009; 8: 562-8.

141.- Nestor MS, Gold MH, Kauvar AN. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. J Drugs Dermatol. 2006; 5: 140-54.

142.- Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wiegell SR. Long-pulsed dye laser versus long-pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy for acne vulgaris: A randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2008; 58: 387-94.

143.- Horfelt C, Funk J, Frohm-Nilsson M. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: results of a randomized, controlled study. Br J Dermatol. 2006; 155: 608-13.

144.- Camacho Martínez FM, Ferrando Barberá J. Alopecias. Manual de Dermatología (Grupo Aula Médica). 2010; 49: 911-52.

145.- Camacho Martínez FM. Alopecia areata. *Tricología, enfermedades del folículo pilosebácea*. Vol II. 2013; 719-859.

146.- Monfrecola F, D'Anna F, Delfino M. Topical hematoporphyrin therapy plus UVA for the treatment of alopecia areata. *Photodermatology*. 1987; 4: 305-6.

147.- Bissonette R, Shapiro J, Zeng H et al. Topical photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid does not induce regrowth in patients with extensive alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2000; 143: 1032-5.

148.- Shiohara T, Kano Y. Liquen plano y dermatosis liquenoides. *Dermatología (Editorial Elsevier)*. 2004; 12: 175-98.

149.- Aghahosseine F, Arbabi-Kalati F, Ataie Fashtami L, Esmaeeli Djavid G, Fatech M. Methylene blue-mediated photodynamic therapy: A possible alternative treatment for oral lichen planus. *Lasers Surg Med*. 2006; 38: 33-8.

150.- Kelly P. Foliculitis y la tetrada de la oclusión folicular. *Dermatología (Editorial Elsevier)*. 2004; 40: 553-66.

151.- Strauss RM, Pollock B, Stables GI, et al. Photodynamic therapy using methylaminolaevulinic acid does not lead to improvement in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 803-4.

152.- Stender IM, Na R, Fogh H, Gluud C, Wulf HC. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. *Lancet*. 2000; 355: 963-6.

153.- Rossi R, Bruscinò N, Ricceri F, Grazzini M, Dindelli M, Lotti T. Photodynamic treatment for viral infections of the skin. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009; 144: 79-83.

154.- Ibbotson SH. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2002; 146: 178-88.

155.- Fehr MK, Hornung R, Degen A, Schwarz VA, Fink D, Haller U, et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolaevulinic acid. *Laser Surg Med.* 2002; 30: 273-9.

156.- Wang XL, Wang HW, Wang HS, Xu SZ, Liao KH, Hillemanns P. Topical 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of urethral condylomata acuminata. *Br J Dermatol.* 2004; 151: 880-5.

157.- Herzinger T, Wienecke R, Weisenseel P, Borelli C, Berking C, Degitz K. Photodynamic therapy of genital condilomata in men. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31: 51-3.

158.- Smijs TG, van der Haas RN, Lugtenburg J, Liu Y. Photodynamic treatment of the dermatophyte *trichophyton rubrum* and its microconidia with porphyrin photosensitizers. *Photochem Photobiol.* 2004; 80: 197-202.

159.- Calzavara-Pinton PG, Venturini M, Sala R. A comprehensive overview of photodynamic therapy in the treatment of superficial fungal infections of the skin. *J Photochem Photobiol B.* 2005; 78: 1-6.

160.- Kamp H, Tietz HJ, Lutz M, Piazena H, Sowyrda P, Lademann J, et al. Antifungal effect of 5-aminolaevulinic acid PDT in *Trichophyton rubrum*. *Mycoses.* 2005; 48: 101-7.

161.- Asilian A, Davami M. Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paramomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Exp Dermatol.* 2006; 31: 634-7.

162.- Ruiz-Rodríguez R, Sanz-Sánchez T, Córdoba S. Photodynamic photorejuvenation. *Dermatol Surg.* 2002; 28: 742-4.

163.- Ruiz-Rodríguez R, López L, Candelas D, Pedraz J. Photorejuvenation using topical 5-methyl aminolevulinic acid and red light. *J Drugs Dermatol.* 2008; 7: 633-7.

164.- Grossman M, Wimberly J, Dwyer P, et al. PDT for hirsutism. *Lasers Surg Med.* 1995; Supl 7: 44.

165.- Gold MH. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of multiple actinic keratoses. *J Drugs Dermatol.* 2008; 7: 23-5.

166.- Colombo GL, Chimenti S, Di Matteo S, Fargnoli MC, Frascione P, Silipo V, Peris K. Cost-effectiveness analysis of topical treatments for actinic keratosis in the perspective of the Italian health care system. *G Ital Dermatol Venereol.* 2010; 145: 573-81.

167.- Annemans L, Caekelbergh K, Roelandts R, et al. Real-life practice study of the clinical outcome and cost-effectiveness of photodynamic therapy using methyl aminolevulinate (MAL-PDT) in the management of actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol.* 2008; 18: 539-46.

168.- Dirschka T, Radny P, Dominicus R, et al. Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinate for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 825-36.

169.- Gilaberte Y, Pérez JB, Juarranz A. Terapia fotodinámica en el diagnóstico y tratamiento de las queratosis actínicas. *Monogr Dermatol.* 2014; 27 (Supl. 1): 56-66.

