

ORIGINALES

Selectividad de la fototermólisis en el tratamiento de las manchas en vino de Oporto mediante múltiples pulsos de láser de colorante pulsado

I. Aldanondo, P. Boixeda, M. Fernández-Lorente, A. Marquet, M. Calvo y P. Jaén

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

Resumen. *Introducción.* En un 25-50% de los pacientes con manchas en vino de Oporto tratadas con láser de colorante pulsado (incluso con múltiples sesiones) obtenemos un resultado parcial y frecuentemente insatisfactorio para el paciente. Se han propuesto varios factores que explicarían esta resistencia al tratamiento, como la presencia de vasos profundos, de pequeño calibre o muy gruesos, a los que un solo pulso de láser no logra coagular. Existen modelos matemáticos que sugieren que los multipulsos serían eficaces para coagular estos vasos sin perder la selectividad de la fototermólisis, ya que permiten administrar más energía sobre las estructuras diana, sin lesionar el tejido circundante. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y la selectividad de la fototermólisis al usar multipulsos.

Métodos. Se seleccionaron 12 pacientes con manchas en vino de Oporto. Se trataron varias zonas de cada lesión con láser de colorante pulsado (V-beam 595 nm, Candela®) y distintos parámetros. Inmediatamente después se biopsiaron las zonas tratadas.

Resultados. El riesgo de sobredosificar fue mayor con tamaños del haz pequeños, pulsos largos, intervalo breve entre pulsos y fluencias elevadas. El daño térmico fue menor con tamaños del haz de 10 mm, pulsos cortos, intervalo de 1 minuto entre los pulsos y fluencias bajas. En casos seleccionados, los multipulsos eran eficaces y selectivos, ahí donde el pulso único no lograba coagular los vasos.

Conclusiones. Nuestros resultados ponen de manifiesto las enormes posibilidades que los multipulsos ofrecen para el tratamiento de las lesiones vasculares refractarias. Asimismo, definimos los parámetros que intervienen en este complejo proceso termodinámico de interacción del láser con el tejido cutáneo, se señalan cuáles son más seguros y apuntamos su utilidad con otros láseres y patologías cutáneas.

Palabras clave: mancha en vino de Oporto, *nevus flammeus*, malformación capilar, láser de colorante pulsado, multipulsos.

SELECTIVITY OF PHOTOTHERMOLYSIS IN THE TREATMENT OF PORT WINE STAINS USING MULTIPLE PULSES WITH A PULSED DYE LASER

Abstract. *Background.* In 25% to 50% of patients with port wine stains treated with pulsed dye laser (even in multiple sessions), only a partial improvement is obtained that is often unsatisfactory for the patient. Various factors have been proposed to explain the resistance to treatment, such as the presence of deep, small-caliber, or very thick vessels that cannot be coagulated with a single laser pulse. Certain mathematical models suggest that multiple pulses would be effective in coagulating those vessels without losing the selectivity of photothermolysis, since more energy could be delivered to the target structures without damaging the surrounding tissue. The aim of this study was to assess the efficacy and selectivity of photothermolysis with multiple laser pulses.

Methods. Twelve patients with port wine stains were included in the study. Various areas of each lesion were treated with pulsed dye laser (Candela V-beam, 595 nm) using different parameters. Immediately afterwards, the treated areas were biopsied.

Correspondencia:
Isabel Aldanondo Fernández de la Mora.
C/ José Lázaro Galdiano n.º1, esc A, 7.ª dcha.
28036 Madrid. España.
ialdanondo@yahoo.es

Aceptado el 18 de enero de 2008.

Results. The risk of exceeding an appropriate dose was greater with small spot size, long pulse duration, short intervals between pulses, and high fluences. Heat damage was less with spots of 10 mm, short pulses, intervals of 1 minute between pulses, and low fluences. In selected cases, multiple pulses were effective and selective where single pulses did not successfully coagulate the vessels.

Conclusions. Our results indicate the enormous possibilities of multiple laser pulses for the treatment of refractory vascular lesions. In addition, we have addressed the variables defining the complex thermodynamic interaction between the laser and the cutaneous tissue and indicated the safest parameters. We discuss the possible usefulness of this approach with other lasers and skin diseases.

Key words: port wine stain, nevus flammeus, capillary malformation, pulsed dye laser, multiple pulses.

Introducción

Fracaso terapéutico: exposición del problema

Hay un fracaso terapéutico en el 25-50% de las manchas en vino de Oporto que se tratan con láser de colorante pulsado (LCP). En estos pacientes no se logra aclarar las lesiones tras varias sesiones de láser usando un solo pulso por unidad de superficie tratada¹.

Se han propuesto varios factores que explicarían esta resistencia al tratamiento:

Presencia de vasos profundos

La coagulación vascular se produce hasta unas 370 micras. En los niveles más profundos la disponibilidad de energía se reduce. Además, los vasos más superficiales hacen «efecto sombra» a los profundos, absorbiendo la mayor parte de la energía lumínica (fig. 1)²⁻⁴.

Presencia de vasos de pequeño calibre³

Su tiempo de relajación térmica (TRT) es bajo ($\tau = d^2/8\alpha$), por lo que se enfrían rápidamente. Además, contienen poca oxihemoglobina, por lo que absorben poca energía, se calientan poco y, por tanto, el incremento de temperatura que sufren es insuficiente para destruir la pared vascular. El tratamiento de estos vasos requiere fluencias más elevadas.

Presencia de vasos muy gruesos⁵

La absorción de la luz en la porción superior del vaso impide que ésta progrese a través de todo su espesor, esto produce un calentamiento incompleto de la pared del vaso. Las manchas en vino de Oporto de vaso profundo y grueso son muy difíciles de tratar^{6,7}.

Justificación del tratamiento con múltiples pulsos

Existen modelos matemáticos que sugieren que los pulsos múltiples serían eficaces para coagular estos vasos sin per-

der la selectividad de la fototermólisis. Son los modelos de Verkrusse et al y de Anderson y Dierick.

Modelo de Verkrusse et al⁸

Verkrusse et al demostraron con un modelo teórico que los múltiples pulsos favorecen el aumento de temperatura de los vasos más profundos y también de los ópticamente ocultos por los vasos circundantes (fig. 2). Establecieron la hipótesis de que los pulsos múltiples lograrían resultados más favorables en el tratamiento de las manchas en vino de Oporto con este tipo de vasos (vasos agrupados, vasos de la dermis profunda).

Un único disparo con una fluencia elevada no produce un daño térmico equivalente a múltiples pulsos con menor energía. Verkrusse et al proponían que el daño térmico es mayor en el segundo caso.

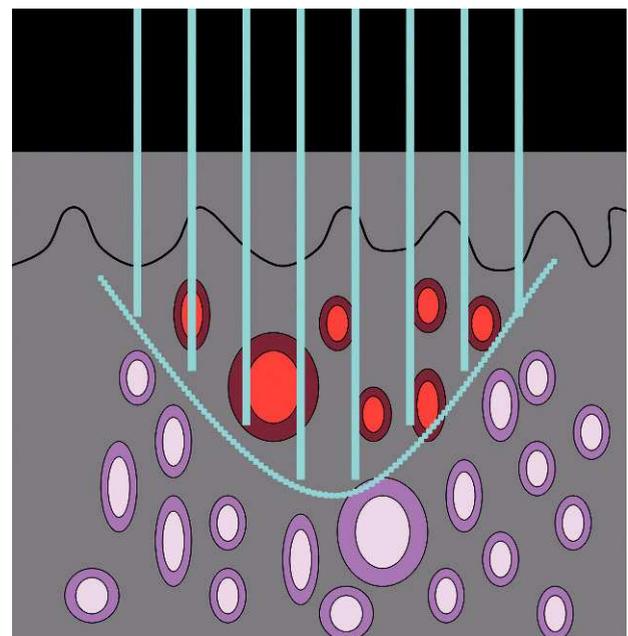


Figura 1. Efecto «sombra» de los vasos superficiales sobre los profundos.

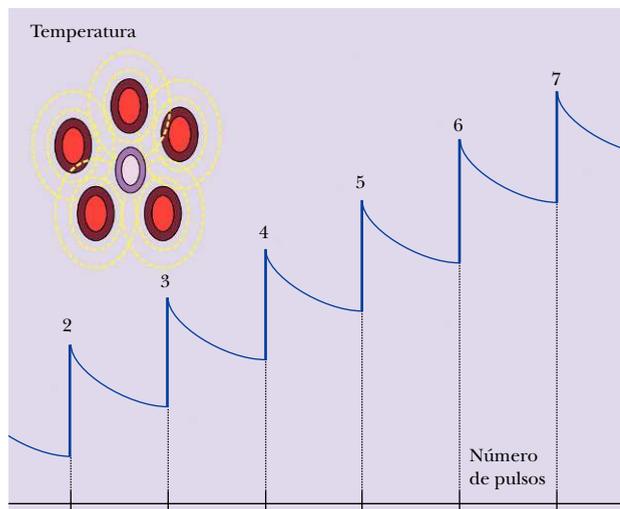


Figura 2. Si se toma una agrupación de vasos, el vaso central, rodeado por una serie de vasos circundantes, es el que menor incremento de temperatura experimenta tras un disparo de láser, ya que está «a la sombra» de los que lo rodean. Por otra parte, la pérdida de calor del vaso central es más lenta que la de los vasos periféricos, debido al calor que recibe de ellos. Por este motivo, si se administran varios pulsos seguidos, la temperatura después de cada pulso se incrementa más rápidamente en el vaso central que en los periféricos. En el modelo de Verkruijse, se alcanzaban temperaturas máximas equivalentes en el séptimo pulso. Incremento gradual de temperatura del vaso central, tras varios pulsos seguidos, gracias a la cesión de calor de los vasos adyacentes. Tomada de Verkruijse W, et al⁸.

Modelo de Anderson y Dierickx^{2,9}

La fluencia efectiva es superior en el caso de los multipulsos, según el modelo matemático postulado por Anderson y Dierickx:

$$\text{Fluencia efectiva} = \sqrt[4]{n} \times \text{fluencia usada}$$

Esto significa que dada una duración constante del pulso, si se usan múltiples pulsos con una menor fluencia, puede conseguirse un daño térmico equivalente al que produce un solo pulso con mayor energía. Un ejemplo: si se trata un área con 16 pulsos, la energía total liberada es 2 veces la fluencia que se ha usado. Clínicamente, al dar múltiples pulsos por debajo del umbral purpúrico es posible esperar un aclaramiento igual o superior al que se logra con pulsos únicos a fluencias purpúricas.

Métodos

Se seleccionaron 12 pacientes con manchas en vino de Oporto. Tras obtener su consentimiento se trataron varias zonas con láser de colorante pulsado (V-beam 595 nm, Candela®). Los parámetros usados fueron: longitud de

onda 595 nm, uno a tres pulsos, intervalo entre pulsos 0,75 segundos o un minuto, longitud de pulso 1,5; 6 y 10 ms, fluencias 6,5 (tamaño del haz 10 mm), 10 y 12 J/cm² (tamaño del haz 7 mm) (tabla 1).

Inmediatamente después se tomó una biopsia (31 biopsias en total) de 4 mm de diámetro de cada una de las áreas tratadas. Se transportaron en suero salino fisiológico y se realizaron cortes por congelación. Las biopsias fueron teñidas con nitroazul de tetrazolio. Se trata de un compuesto redox que es reducido por la NADH-diaforasa, formándose un precipitado de color azul intenso (diformazano). Solo las células viables expresan esta enzima. De esta manera, puede distinguirse con nitidez la frontera entre el tejido sano, el teñido de azul, y el necrosado por el láser, que no se tiñe. Las células endoteliales, los fibroblastos, los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y el músculo liso expresan una actividad alta de NADH-diaforasa. El estroma del tejido conectivo, sin embargo, no expresa esta enzima. El daño epidérmico se valora como la elongación y/o balonización de los queratinocitos basales o como áreas focales de tinción más débil¹⁰⁻¹³.

Resultados

En la tabla 2 se exponen la clínica, la edad y los parámetros del láser empleados. Globalmente se observó la existencia de tres patrones venocapilares en las biopsias realizadas: vasos gruesos y próximos entre sí, y vasos de pequeño calibre más distantes. Se detallan a continuación los resultados en los pacientes 1, 2 y 3, como ejemplo de las 3 formas de reacción observadas según el grosor y la profundidad de los vasos (fig. 3). Para cada patrón venocapilar, los hallazgos histológicos son superponibles a los que se encontraron en las biopsias de los otros nueve pacientes.

Paciente 1

Los 2 pases seguidos produjeron mayor coagulación que el pase único, perdiéndose la selectividad de la fototermólisis, con daño epidérmico. Se observó asimismo una mejor respuesta clínica (fig. 4).

Paciente 2

Se usó un haz de 10 mm. Tanto los pulsos seguidos como los separados por 1 minuto fueron seguros, y produjeron una mayor coagulación que un pulso aislado. En este caso los vasos eran de pequeño calibre, y por lo tanto tardaron menos en enfriarse (fig. 5).

Tabla 1. Relación de los pacientes biopsiados; edad, localización y color de la mancha en vino de Oporto y parámetros del láser

<i>Paciente</i>	<i>Localización</i>	<i>Edad</i>	<i>Color</i>	<i>Parámetros</i>
1	Dorso de oreja	23	Rojo vinoso	1 pulso: 7 mm, 6 ms, 12 J/cm ² , 30-20
				2 pulsos (1,5 Hz): 7 mm; 6 ms; 12 J/cm ² ; 30-20
2	Dorso de oreja	31	Violáceo	1 pulso: 10 mm; 10 ms; 6,5 J/cm ² ; 30-20
				2 pulsos (1,5 Hz): 10 mm; 10 ms; 6,5 J/cm ² ; 30-20
				3 pulsos (1 min): 10 mm; 10 ms; 6,5 J/cm ² ; 30-20
3	Dorso de oreja	30	Rojo vinoso	1 pulso: 7 mm; 10 ms; 10 J/cm ² , 30-20
				3 pulsos (1 min): 7 mm; 10 ms; 10 J/cm ² ; 30-20
				3 pulsos(1,5 Hz): 7 mm; 10 ms; 10 J/cm ² ; 30-20
4	Dorso de oreja	20	Rojo vinoso	1 pulso: 10 mm; 10 ms; 6,5 J/cm ² ; 30-20
				2 pulsos (1,5 Hz): 10 mm; 10 ms; 6,5 J/cm ² ; 30-20
				3 pulsos (1 min): 10 mm; 10 ms; 6,5 J/cm ² ; 30-20
5	Dorso de oreja	36	Rosado	1 pulso: 7 mm; 6 ms; 12 J/cm ² ; 30-20
				2 pulsos (1,5 Hz): 7 mm; 6 ms; 12 J/cm ² ; 30-20
6	Dorso de oreja	42	Rojo vinoso	1 pulso: 10 mm; 10 ms; 6,5 J/cm ² ; 30-20
				2 pulsos (1,5 Hz): 10 mm; 10 ms; 6,5 J/cm ² ; 30-20
				3 pulsos (1 min): 10 mm; 10 ms; 6,5 J/cm ² ; 30-20
7	Dorso de oreja	33	Violáceo	1 pulso: 7 mm; 6 ms; 12 J/cm ² ; 30-20
				2 pulsos (1,5 Hz): 7 mm; 6 ms; 12 J/cm ² ; 30-20
8	Dorso de oreja	33	Violáceo	1 pulso: 7 mm; 6 ms; 12 J/cm ² ; 30-20
				2 pulsos (1,5 Hz): 7 mm; 6 ms; 12 J/cm ² ; 30-20
9	Dorso de oreja	46	Violáceo	1 pulso: 7 mm; 10 ms; 10 J/cm ² ; 30-20
				3 pulsos (1 min): 7 mm; 10 ms; 10 J/cm ² ; 30-20
				3 pulsos (1,5 Hz): 7 mm; 10 ms; 10 J/cm ² ; 30-20
10	Espalda	55	Violáceo	1 pulso: 7 mm; 10 ms; 10 J/cm ² ; 30-20
				3 pulsos (1 min): 7 mm; 10 ms; 10 J/cm ² ; 30-20
				3 pulsos (1,5 Hz): 7 mm; 10 ms; 10 J/cm ² ; 30-20
11	Espalda	27	Rosado	1 pulso: 10 mm; 10 ms; 6,5 J/cm ² ; 30-20
				2 pulsos (1,5 Hz): 10 mm; 10 ms; 6,5 J/cm ² ; 30-20
				3 pulsos (1 min): 10 mm; 10 ms; 6,5 J/cm ² ; 30-20
12	Espalda	53	Rojo vinoso	1 pulso: 7 mm; 6 ms; 12 J/cm ² ; 30-20
				2 pulsos (1,5 Hz): 7 mm; 6 ms; 12 J/cm ² ; 30-20

Paciente 3

El primer pase produjo una buena coagulación. Al dar 3 pulsos seguidos se observa un daño térmico inespecífico difuso. En este caso, los vasos son de gran tamaño, y hay una densidad vascular importante. Por ambos motivos, el

tiempo requerido para el enfriamiento es mayor. Se observan ondas radiales de daño térmico por la propagación del calor en anillos concéntricos desde el centro de cada vaso. La pérdida de la selectividad supone una cicatrización anómala y cambios pigmentarios. Al administrar 3 pulsos con un intervalo de un minuto entre cada uno, se produce ma-

Tabla 2. Factores que condicionan la respuesta al tratamiento

Factores dependientes del láser
Longitud de onda
Energía o fluencia
Duración del pulso
Diámetro del haz (<i>spot</i>)
Sistema de enfriamiento
Intervalo de tiempo entre la aplicación del frío y el pulso de láser (<i>delay</i>)
El tiempo entre los pulsos, si es que se utilizan varios
Factores dependientes del paciente
Grosor de la epidermis
Pigmentación (melánica o no)
Profundidad del tejido diana
Grosor de la pared del vaso
Diámetro de los vasos
Área vascular total
Cantidad de cromóforo (hemoglobina en el vaso)
Presencia o no de fibrosis dérmica
Tiempo de relajación térmica del tejido (TRT)

por coagulación que con un solo pase, pero no se pierde la selectividad. Esto es debido a que se permite un enfriamiento entre los pulsos, y por eso no se dañan las estructuras dérmicas y epidérmicas (fig. 6).

Discusión

Los pulsos múltiples son una alternativa prometedora en el tratamiento de las manchas en vino de Oporto que por sus características (gran densidad vascular, vasos muy finos o muy profundos) no responden bien al tratamiento convencional con pase único. Esta técnica aún no está optimizada.

Según la experiencia aquí expuesta, la eficacia de los multipulsos estaría condicionada por dos tipos de factores: los dependientes del láser y los dependientes del paciente (tabla 2). Respecto a los parámetros del láser hay que valorar:

La fluencia¹⁴

El objetivo es usar la mínima fluencia útil para lograr el mejor resultado, con unos efectos secundarios aceptables. Cuando se emplean pulsos únicos pueden requerirse altas

fluencias que hacen perder la selectividad de la fototermólisis, con riesgo de sobredosificar y lesionar estructuras. El objetivo de los multipulsos es aumentar la selectividad del láser. En lugar de administrar toda la energía en un solo disparo, con los riesgos que conlleva, se administra en varios pulsos de menor energía. La fluencia total acumulada es mayor que tras un solo pulso, pero permite preservar las estructuras adyacentes. El uso de energías subpurpúricas o justo en el umbral purpúrico parece seguro y, de hecho, se dispone de una experiencia dilatada y positiva usándolas para tratar telangiectasias faciales¹⁵.

El tiempo entre pulsos

Es fundamental, y así se observa en el paciente 3. Los pulsos seguidos producen necrosis, y 3 pulsos separados por un intervalo de un minuto dan lugar a una coagulación eficaz y selectiva. Esto se debe a que el incremento de temperatura es muy rápido cuando se usan intervalos cortos y no es posible un enfriamiento que permita preservar las estructuras adyacentes a los vasos. Según la teoría de la difusión térmica, el umbral purpúrico aumenta cuanto mayor es el tiempo entre los pulsos. Sin embargo, algunos estudios realizados en la piel han hallado una disminución del umbral purpúrico, y un mayor daño vascular cuanto mayor es el intervalo entre los pulsos¹⁶. Esta discrepancia puede explicarse por un fenómeno biológico como es la inducción de la formación de metahemoglobina tras el primer pulso y su teórica mayor susceptibilidad a la lesión inducida por el segundo pulso. Otros han propuesto que el estado de anoxia que se produce en las células endoteliales tras el primer pulso produce una mayor susceptibilidad a los pulsos siguientes.

Número de pulsos

La administración de múltiples pulsos permite un aumento de la temperatura en un vaso diana si los vasos circundantes se calientan de manera simultánea. Este mecanismo de propagación lineal del calor en forma de anillos concéntricos desde los vasos periféricos hacia el central predice un incremento continuo de la temperatura máxima al final de cada pulso de láser, y el mismo aumento de temperatura en la dermis circundante según el modelo de Verkruysse. El calentamiento dérmico pone en peligro la selectividad de la fototermólisis, y hace fundamental el uso de sistemas de enfriamiento. Se requieren más estudios para definir el número idóneo de pulsos con los parámetros adecuados para ser eficaz sin sobredosificar.

El tamaño del haz

Cuanto mayor sea el tamaño del haz, a igualdad de fluencias, mayor es la profundidad que se alcanza (se reduce el

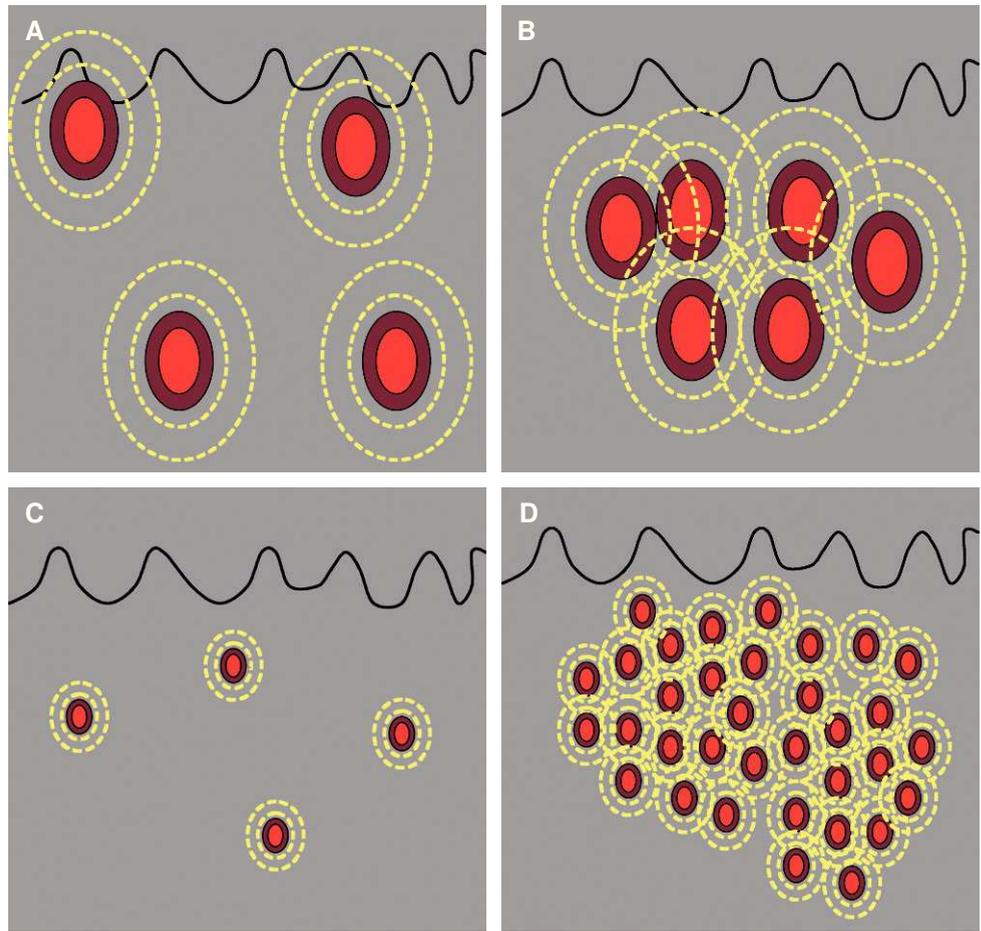


Figura 3. Daño térmico en función de la anatomía de la lesión vascular. El daño térmico es mayor cuanto mayores son la densidad vascular y el diámetro del vaso, y menor en el caso contrario: menor densidad vascular y menor diámetro.

efecto de dispersión de la luz). Un tamaño de haz ancho mejora la propagación a través del tejido, por lo que penetra más y calienta mejor los vasos más profundos. Por este motivo, requiere menores fluencias, produce menos daño epidérmico y menos púrpura, posibilitando así un segundo disparo. Según nuestra experiencia, el más seguro es el de 10 mm. Probablemente, el hecho de que se usaran fluencias más bajas, no equivalentes a las que pueden usarse con el tamaño del haz de 7 mm, contribuyó a esta seguridad.

La duración del pulso

Cuanto mayor sea, es necesario más tiempo para que se enfríen las estructuras. Pero, a igualdad de fluencias, cuanto menor sea la duración del pulso, mayor será su capacidad destructiva.

Los parámetros del frío

También tienen un papel importante, aunque en nuestro estudio se mantuvieron constantes. Cuanto más intenso es

el frío que se aplica, mayor es la seguridad, pero a costa de una menor eficacia terapéutica. El frío protege la epidermis, aunque si se usan fluencias muy elevadas, la protección es insuficiente¹⁷. El área que más se daña es la del centro de haz (*spot*)¹⁸. El riesgo es superior en los niños y en localizaciones anatómicas concretas, como el cuello.

Los parámetros dependientes del paciente que deben tenerse en cuenta para trabajar de forma segura y eficaz con multipulsos son:

El tamaño del vaso y la densidad vascular

Cuanto mayores sean ambos, más tiempo requerirán para enfriarse, y más deben distanciarse los pulsos para mantener la selectividad de la fototermólisis. Es el caso de nuestros pacientes 1 y 3, cuyos vasos eran gruesos y abundantes, y en los que los pulsos seguidos (1,5 Hz) produjeron ondas de necrosis circunferencial. En el paciente 3, la separación de los pulsos por un minuto permitió un tratamiento eficaz y seguro. Cabe concluir que los multipulsos constituyen una técnica más segura si se usan con vasos de pequeño calibre y en lesiones con baja densidad vascular (paciente 2).

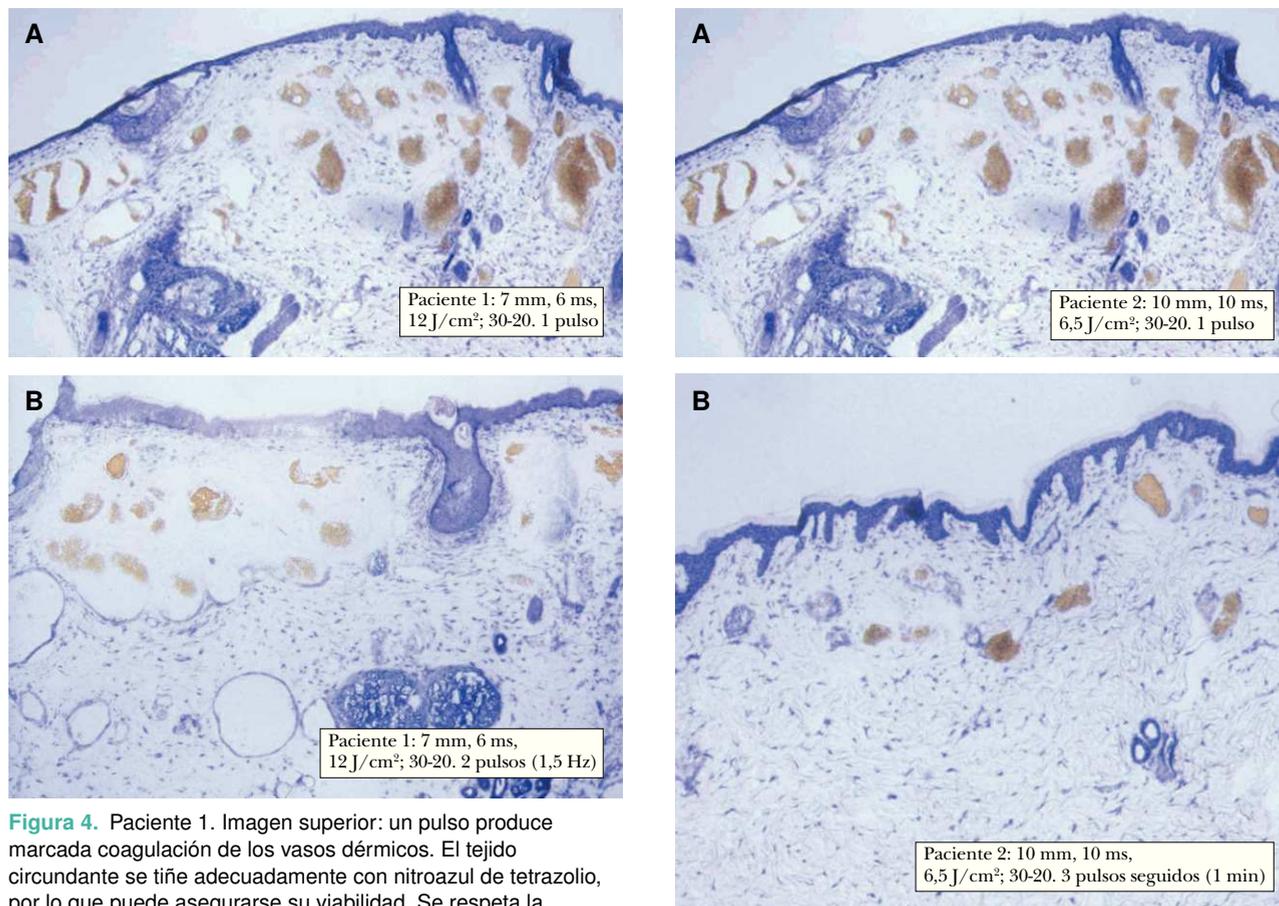


Figura 4. Paciente 1. Imagen superior: un pulso produce marcada coagulación de los vasos dérmicos. El tejido circundante se tiñe adecuadamente con nitroazul de tetrazolio, por lo que puede asegurarse su viabilidad. Se respeta la selectividad de la fototermólisis. Imagen inferior: 2 pulsos. Se observan los vasos coagulados y el tejido circundante no viable, siguiendo la morfología de las ondas de calor.

La cantidad de hemoglobina en los vasos

Es un punto interesante cuando se hacen multipulsos. Por una parte, el láser de colorante pulsado induce vasodilatación de los vasos sanos de forma directa¹⁹. Es una vasodilatación significativa (hasta 3 veces en vénulas y 4 en arteriolas) y casi inmediata (en 200 ms) (Verkruysse, van Gemert)⁸. A mayor energía, mayor vasodilatación. Los vasos de las manchas en vino de Oporto tienen una inervación reducida, y la respuesta vasodilatadora en ellos es más lenta y tardía; aun así, se ha observado vasodilatación, al menos, en los vasos más profundos. Se ha observado, asimismo, que los multipulsos producen hiperemia reactiva tras el segundo pulso⁸ (van Gemert), y así sucedió también en nuestros pacientes. Estos fenómenos suponen un aumento del número de capilares llenos de eritrocitos, por lo que tras el segundo pulso, los siguientes producirían un daño vascular más profundo. Por otra parte, la coagulación de los vasos produce un fenómeno de colapso vascular, por lo que el cromóforo desaparece. Al emplear pulsos consecutivos, cada pulso produce un coágulo mayor. Por este

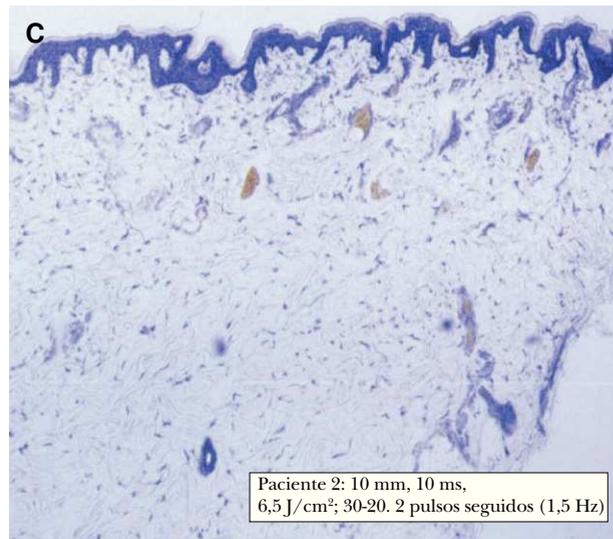


Figura 5. Paciente 2. Un pulso apenas actúa sobre unos vasos escasos y de pequeño calibre. La coagulación más eficaz, sin pérdida de selectividad, se logra con 3 pulsos seguidos, separados por 1 minuto.

motivo, hay que pensar que probablemente son más seguros los pulsos repetidos que el pulso único con mayor fluencia.

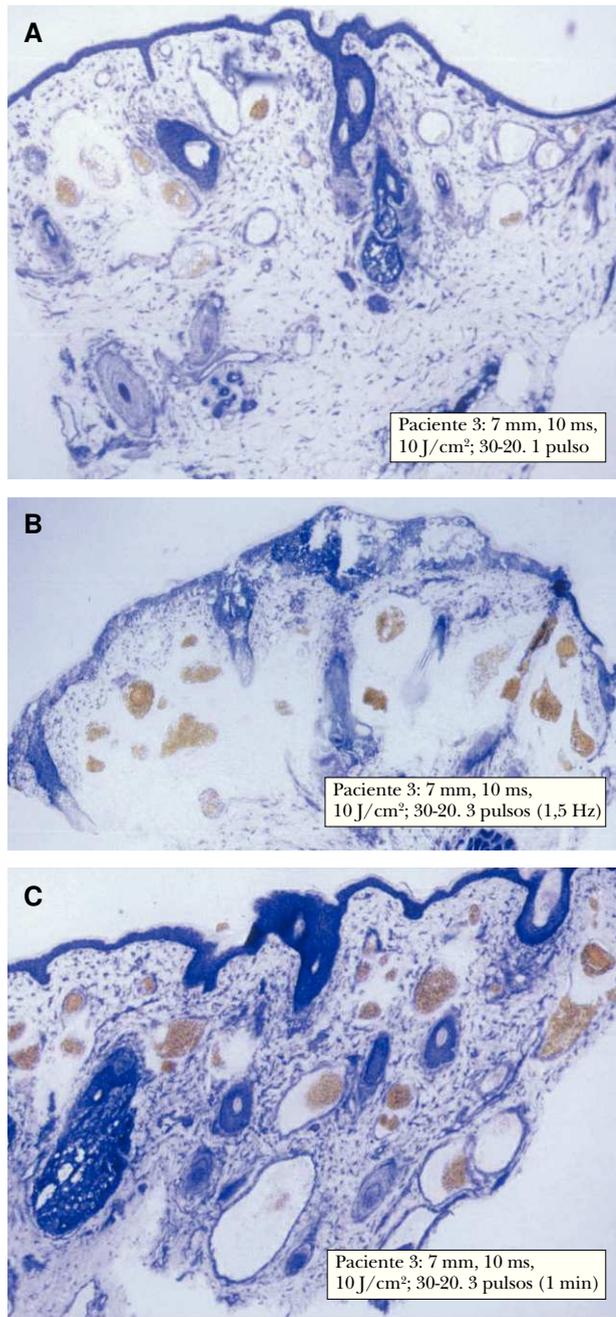


Figura 6. Paciente 3. Un pulso apenas actúa sobre unos vasos escasos y de pequeño calibre. La coagulación más eficaz, sin pérdida de selectividad, se logra con 3 pulsos seguidos, separados por 1 minuto.

La profundidad de los vasos

La profundidad del daño es mayor con múltiples pulsos, y también, como se ha explicado, aumenta con el tamaño del haz. La profundidad de la coagulación es mayor dejando un intervalo entre los pulsos de un minuto, que dando pulsos seguidos (triple pulso con un minuto: 0,88 mm; tres

pulsos seguidos a 1,5 Hz 0,66 mm; 1 pulso 0,77 mm; Boixeda). La máxima profundidad y el máximo efecto se alcanzan en el centro del tamaño del haz (*spot*).

Como resumen, podemos decir que siempre que se usen multipulsos el riesgo de sobredosificar es mayor con tamaños del haz pequeños²⁰, pulsos largos (6-10 ms), intervalo breve entre los pulsos (1,5 Hz) y fluencias elevadas. El daño térmico es menor, y por tanto pueden usarse con mayor seguridad con tamaños del haz de 10 mm, pulsos cortos (1,5 ms), intervalo de 1 minuto entre los pulsos y fluencias bajas. Aunque deberá recordarse que a igualdad de fluencias, cuanto menor sea la duración del pulso, mayor será su capacidad destructiva.

Aún se requieren más estudios para dilucidar las características técnicas y biológicas de los multipulsos, y el tiempo óptimo entre los pulsos que se requiere para optimizar los resultados clínicos.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kane KS, Smoller BR, Fitzpatrick RE, Walker NP, Dover JS. Pulsed dye laser-resistant port-wine stains. *Arch Dermatol.* 1996;132:839-41.
2. Anderson RR, Parrish JA. Microvasculature can be selectively damaged using dye lasers: a basic theory and experimental evidence in human skin. *Lasers Surg Med.* 1981;1: 263-76.
3. Majaron B, Verkruysse W, Tanebaum BS, Milner TE, Telenkov SA, Goodman DM, et al. Combining two excitation wavelengths for pulsed photothermal profiling of hyper-vascular lesions in human skin. *Phys Med Biol.* 2000;45: 1913-22.
4. Boixeda P, Pérez A, Fernández M, Arrazola JM. Novedades en láser cutáneo. *Actas Dermosifiliogr.* 2003;94:199-231.
5. Kimel S, Svaasand LO, Cao D, Hammer-Wilson M, Nelson JS. Vascular response to laser photothermolysis as a function of pulse duration, vessel type and diameter: implications for port-wine stain laser therapy. *Lasers Surg Med.* 2002;30: 160-9.
6. Koster PH, van der Horst, Bossuyt PM, van Gemert MJ. Prediction of port-wine stain clearance and required number of flashlamp pumped dye laser treatments. *Lasers Surg Med.* 2001;29:151-5.
7. Lanigan SW. Port-wine stain unresponsive to pulsed dye laser: explanations and solutions. *Br J Dermatol.* 1998;139: 173-7.
8. Verkruysse W, van Gemert MJ, Smithies DJ, Nelson JS. Modelling multiple laser pulses for port-wine stain treatment. *Phys Med Biol.* 2000;45:N197-203.
9. Dierickx CC, Farinelli WA, Anderson RR. Multiple pulse photocoagulation of port-wine stain blood vessels (PWS) with a 585 nm pulsed dye laser (abstract). *Lasers Surg Med.* 1995;Suppl 7:56.
10. Neumann RA, Knobler RM, Leonhartsberger H, Bohler-Sommeregger K, Gebhart W. Histochemical evaluation of

- the coagulation depth after argon laser impact on a port-wine stain. *Lasers Surg Med.* 1991;11:606-15.
11. Neumann RA, Knobler RM, Pieczkowski F, Gebhart W. Enzyme histochemical analysis of cell viability after argon laser-induced coagulation necrosis of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:991-8.
 12. Hohenleutner U, Hilbert M, Wlotzke U, Landthaler M. Epidermal damage and limited coagulation depth with the flashlamp-pumped pulsed dye laser: a histochemical study. *J Invest Dermatol.* 1995;104:798-802.
 13. Boixeda P, Fernández de Misa R, Rocamora A, Sánchez E, Arrazola JM, Ledo A. Estudio de viabilidad celular mediante métodos histoquímicos tras tratamientos con láser argón, argón-hexascan y láser de colorante pulsado. *Med Cut ILA.* 1993;21: 174-83.
 14. Chang CJ, Nelson JS. Cryogen spray cooling and higher fluence pulsed dye laser treatment improve port-wine stain while minimizing epidermal damage. *Dermatol Surg.* 1999; 25:767-72.
 15. Boixeda P. Treatment with millisecond domain lasers of port wine stains and facial telangiectasia. *Controversies and Con-*
 - versations in cutaneous laser surgery.* AMA press; 2002. p. 125-43.
 16. Koster PH, van der Horst CM, van Gemert MJ, van der Wal AC. Histologic evaluation of skin damage after overlapping and non overlapping flashlamp pumped pulsed dye laser pulses: a study on normal skin as a model for port-wine stains. *Lasers Surg Med.* 2001;28:176-81.
 17. McCally RL, Bargerion CB. Epithelial damage thresholds for multiple-pulse exposures to 80 ns pulses of CO2 laser radiation. *Health Phys.* 2001;80:41-6.
 18. Fitzpatrick RE, Smith SR, Sriprachya-anunt S. Depth of vaporization and the effect of pulse stacking with a high-energy, pulsed carbon dioxide laser. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:615-22.
 19. Kaoutzianis MC, Peterson JW, Anderson RR, McAuliffe DJ, Sibilia RF, Zervas NT. Basic mechanism of in vitro pulsed-dye laser-induced vasodilatation. *J Neurosurg.* 1995;82: 256-61.
 20. Boixeda P, Calvo M, Bagazgoitia L. Recientes avances en láser y otras tecnologías. *Actas Dermosifiliogr.* En prensa 2008.