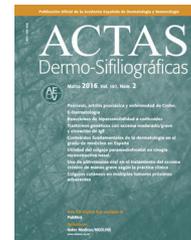




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Vehiculización de fármacos asistida por láser

A. Alegre-Sánchez*, N. Jiménez-Gómez y P. Boixeda



Unidad de Láser, Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 20 de mayo de 2018; aceptado el 13 de julio de 2018
Disponible en Internet el 25 de septiembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Vehiculización de fármacos asistida por láser;
Láser fraccional ablativo;
Láser CO₂;
Cicatrices hipertróficas;
Queloides

Resumen La absorción de productos tópicos a través de la epidermis está limitada por la función de barrera cutánea. Existen distintas técnicas, tales como el *microneedling*, la dermoabrasión, la radiofrecuencia o los láseres, que se han empleado para aumentar la absorción de estas sustancias en una estrategia conocida como vehiculización transdérmica de fármacos. Entre estas técnicas destaca la vehiculización de fármacos asistida por láseres (VFAL), especialmente láseres fraccionales ablativos (CO₂/Er:YAG), por su capacidad de generar canales de microablación. En la VFAL se deben ajustar los parámetros en función del tipo de paciente, la dermatosis, la localización y el fármaco empleado. Se ha estudiado la VFAL en el uso de corticoides, fotosensibilizantes o inmunoterapia tópica (imiquimod o 5-fluorouracilo), entre otros, y en múltiples indicaciones: cicatrices, cáncer cutáneo no melanoma, fotodaño, etc. La VFAL es una técnica prometedora que permite aumentar la absorción de moléculas tópicas consiguiendo, además, el efecto sinérgico del láser.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Laser-assisted drug delivery;
Ablative fractional laser;
CO₂ laser;
Hypertrophic scars;
Keloid scars

Laser-Assisted Drug Delivery

Abstract Absorption of topical products through the epidermis is limited by the skin's barrier function. Numerous techniques and agents such as microneedling, dermabrasion, radiofrequency, and lasers have been used to increase penetration within an approach known as transdermal drug delivery. One of these techniques is laser-assisted drug delivery (LADD), which often uses ablative fractional lasers (CO₂ or erbium:YAG lasers) because of their capacity to produce microscopic ablated channels. The parameters in LADD need to be adjusted to the patient, the skin condition and its location, and the drug. LADD has been used with various topical products, such as corticosteroids, photosensitizers, and immunotherapy agents (imiquimod or 5-fluorouracil) to treat numerous conditions, including scars, nonmelanoma skin cancer, and photodamage. LADD is a promising technique that enhances the absorption of topical molecules while adding the synergic effect of the laser.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adrian.alegresanchez@gmail.com (A. Alegre-Sánchez).

Introducción

Como dermatólogos, una de nuestras prácticas más habituales es la de prescribir tratamientos tópicos para inducir un efecto local sobre las dermatosis. Sin embargo, la permeabilidad cutánea de estos tratamientos contrasta con la función principal de la piel como barrera frente al medio externo. El estrato córneo, por su composición y localización como capa más externa, es el principal protagonista en esta función de defensa¹.

La tasa de permeabilidad de moléculas tópicas a través de la epidermis intacta se ha calculado en torno al 1-5%². Existen hasta 3 vías de permeabilidad a través de la epidermis: 1) intercelular, mediante la cual se absorben las sustancias más lipofílicas, a través de los desmosomas de los espacios intercelulares; 2) transcelular, a través de los poros acuosos de los queratinocitos y 3) transanexial, que tiene lugar a través de los espacios de los folículos pilosos principalmente y, en menor medida, de los acrosiringios³.

Además, debemos tener en cuenta las propiedades intrínsecas de cada molécula que influyen directamente en su absorción. Según la ley de Fick de la difusión, el flujo de absorción vendrá determinado por las diferencias en la concentración de la molécula entre el exterior y la dermis, pero también por la solubilidad y el coeficiente de difusión de estas. Las moléculas más cargadas o de mayor peso molecular difundirán de forma más lenta que las de menor tamaño y neutras. Las moléculas lipofílicas o hidrofóbicas encuentran su camino a través de la epidermis de forma más rápida⁴.

Para facilitar la absorción de fármacos tópicos se han empleado diversos métodos físicos en lo que se conoce como la vehiculización transdérmica de fármacos. Entre estos métodos destacan los láseres, cuyo uso ha dado lugar al desarrollo exponencial de la técnica conocida como vehiculización de fármacos asistida por láser (VFAL) o *laser-assisted drug delivery* en inglés¹.

Vehiculización transdérmica de fármacos

El concepto de vehiculización transdérmica de fármacos implica el transporte asistido de moléculas a través de la epidermis utilizando diversos métodos físicos. Se trata de una vía prometedora para la introducción de fármacos en el organismo, ya que permite aumentar la absorción conseguida respecto a la vía tópica. Además, la administración oral de fármacos muchas veces conlleva problemas de biodisponibilidad real debido al efecto del primer paso y puede estar limitada por el mayor riesgo de efectos secundarios. Existen estudios de vehiculización transdérmica de fármacos con raspado, dermoabrasión, *microneedling*, ondas de presión, efecto vacío, radiofrecuencia o láseres. Con estas modalidades se ha intentado vehicular un gran número de fármacos y moléculas, tales como la triamcinolona, el ácido metil-aminolevulinato (MAL), el 5-fluorouracilo o el metotrexato⁵⁻¹¹.

Existen pocos estudios que comparen la eficacia de las distintas técnicas disponibles. En un estudio bien diseñado se comparó la eficacia de la terapia fotodinámica (TFD) tras la aplicación de MAL asistida por distintos métodos físicos, tales como el láser fraccional ablativo (LFA), el láser fraccional no ablativo (LFNA), el curetaje, la dermoabrasión y el

microneedling, frente a la aplicación de MAL tópico¹². Los hallazgos de este estudio concluyeron que no existían diferencias en la formación de protoporfirina IX tras la aplicación de MAL aislado o conjuntamente con LFNA. Sin embargo, el resto de las técnicas sí demostraron superioridad respecto a la formación de protoporfirina IX, siendo la más eficaz de todas el LFA. Estos resultados han sido corroborados al menos parcialmente por estudios posteriores, por lo que hasta la fecha se considera el LFA como la técnica más eficaz para la vehiculización de fármacos^{13,14}.

Vehiculización de fármacos asistida por láser: consideraciones generales

Consideraciones del láser

Se han empleado distintos tipos de láser en el contexto de la VFAL. Cada tipo de láser lleva aparejada una mayor o menor eficacia, pero, además, tenemos que conocer su perfil de seguridad. A efectos prácticos podemos dividir los láseres empleados en la VFAL hasta en 4 subgrupos: 1) láseres totalmente ablativos, tales como el de CO₂ (10.600 nm) o el Er:YAG (2.940 nm): tienen como cromóforo principal el agua y producen un calentamiento y vaporización total del tejido; 2) LFA: son los mismos láseres del subgrupo previo, pero usados de forma fraccionada producen lo que denominamos columnas de daño térmico, que son zonas de tratamiento microscópico (ZTM); 3) LFNA: de forma análoga a los anteriores, existen láseres tales como el de fibra de erbio de 1.550 nm, entre otros, que producen igualmente ZTM, pero en cuyas columnas solo se produce calentamiento del tejido sin llegar a la ablación dermoepidérmica, y 4) láseres de remodelación dérmica no ablativa: en este grupo se incluye el resto de los láseres con cromóforos distintos al agua pero que se han usado para intentar inducir una mayor absorción de moléculas. Entre estos se encuentran los láseres vasculares, como el láser de colorante pulsado de 585/595 nm o el Nd:YAG de 1.064 nm¹⁵. Por sus características, los LFA son los que más se han estudiado en el contexto de la VFAL, seguidos por los LFNA (fig. 1).

Si bien los riesgos de producir efectos adversos tales como eritema, vesiculación, costras o incluso cicatrización son menores con los láseres fraccionales respecto a los ablativos convencionales, estos efectos pueden aparecer sobre todo al usar fluencias y densidades elevadas¹⁶⁻¹⁸. Al usar los LFA para la VFAL los parámetros deben estar optimizados para conseguir los mejores resultados con el menor riesgo.

Se describe la densidad en los láseres fraccionales como la cantidad de tejido cubierta por las ZTM del láser. La densidad total depende tanto del número de canales como del tamaño del haz del láser. En estudios iniciales con MAL, y posteriormente confirmados con otras sustancias (diclofenaco, tretinoína), se ha demostrado que las concentraciones dérmicas de producto aumentan al incrementar la densidad hasta un máximo del 5%, en el que las concentraciones dérmicas se estancan¹⁹⁻²². De esta forma, densidades mayores del 5% de tratamiento con LFA no conllevarían claros beneficios y sí producirían un mayor riesgo de efectos adversos.

Otro de los parámetros más relevantes es la profundidad del propio canal, que depende directamente de la fluencia utilizada con el láser. Como regla general, deberíamos usar

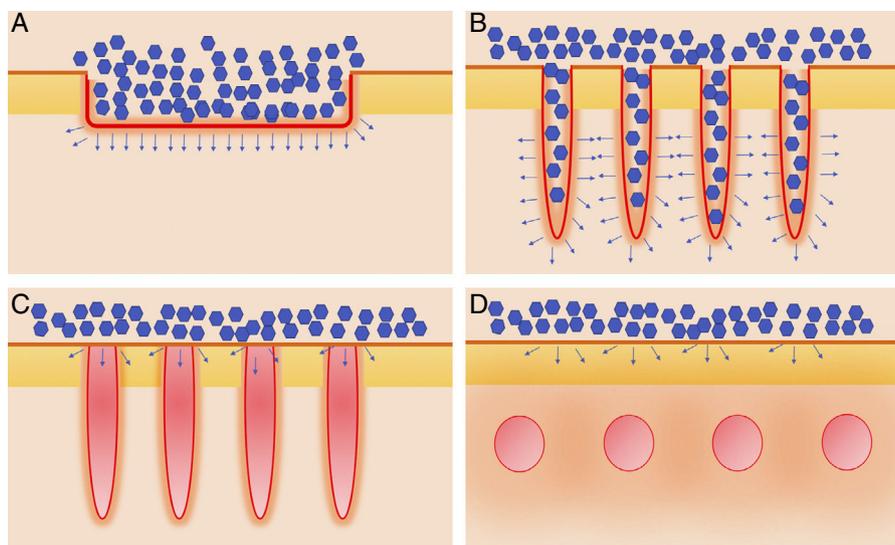


Figura 1 Distintos tipos de láseres empleados en la vehiculización de fármacos asistida por láser. A) Láseres totalmente ablativos: CO₂ (10.600 nm) y Er:YAG (2.940 nm) principalmente; realizan una ablación total, no fraccionada, de la epidermis, permitiendo a las moléculas alcanzar la dermis. B) Láseres fraccionales ablativos: los mismos tipos que en A, en su versión fraccionada; generan canales de microablación que utilizan los fármacos para penetrar hasta la dermis. C) Láseres fraccionales no ablativos: por ejemplo, Er:Glass 1.550 nm, entre otros; generan columnas de microcoagulación sin llegar a producir ablación de la epidermis. D) Remodelación dérmica no ablativa: se agrupan en este subtipo todos aquellos láseres con cromóforos distintos al agua, que producen un depósito de energía en la zona en la que se encuentre su cromóforo, generalmente en la dermis, como por ejemplo los láseres vasculares como el colorante pulsado 585/595 nm o el Nd:YAG 1.064 nm.

fluencias más elevadas para profundizar a capas más profundas de la dermis si queremos tratar dermatosis tales como las alopecias o las cicatrices. Las capas más superficiales de la dermis serían las apropiadas para el tratamiento del fotodaño, del melasma o de las cicatrices superficiales. Para situaciones como el melasma, el vitiligo o el cáncer cutáneo no melanoma superficial, podría ser suficiente una ablación casi limitada a la epidermis²³.

En los LFA, además de la profundidad total de la ablación, la zona de coagulación (ZC) que rodea estos canales influye en la absorción del fármaco. Esta ZC varía en su área en torno a 50-150 μm, dependiendo de la fluencia sobre todo de la longitud de onda del láser, siendo mayor en el caso de los LFA de CO₂ (10.600 nm) frente a Er:YAG (2.940 nm)^{24,25}. La mayor afinidad por el agua del Er:YAG genera una ablación más «pura», sin casi desprender calor alrededor de las ZTM, mientras que en el caso de CO₂ se genera una ZC más amplia por tener una menor afinidad por el agua. Se ha demostrado que la presencia de estas ZC supone una absorción aún mayor de las moléculas vehiculizadas a través de los canales. Esto puede explicar, además, la superioridad del LFA frente a las modalidades que no implican la generación de ningún calor rodeando los canales como el caso del *microneedling*¹². Sin embargo, no debemos olvidar que la presencia de estas ZC no refleja sino una transmisión del calor a la dermis circundante, lo que puede llevar asociadas reacciones locales no deseadas²⁶.

Consideraciones del fármaco y la técnica de aplicación

Debido a que las moléculas lipofílicas tienen una mayor capacidad intrínseca para atravesar la epidermis intacta,

el efecto mayor de la VFAL se observa con las sustancias hidrofílicas⁴. Otros factores relevantes que influyen en la absorción son el vehículo utilizado, el tipo de preparación y la presencia de aditivos o excipientes. Las formulaciones líquidas o en gel pasarán con mayor afinidad por los canales realizados por el LFA que las preparaciones más oleosas en cremas o pomadas²⁷. Esta situación se debe tener en cuenta tanto por la mayor eficacia como por el mayor riesgo de efectos adversos al utilizar estas preparaciones⁴.

Existe, además, una disparidad entre las moléculas hidrofóbicas e hidrofílicas y su relación con la penetración a través de los canales del láser. En el caso de las sustancias hidrofílicas, tales como el 5-fluorouracilo o el metotrexato, se han detectado absorciones mayores en relación directa con la fluencia del LFA y, por tanto, la profundidad de los canales. Sin embargo, este hallazgo no ha sido corroborado en estudios con moléculas hidrofóbicas tales como el imiquimod o la lidocaína^{8,9,23,28}.

Respecto a la idoneidad o no de introducir fármacos pensados para su aplicación tópica directamente en la dermis, existen ciertas consideraciones a tener en cuenta. Lo primero que debemos preguntarnos es si las moléculas y excipientes que pretendemos introducir directamente en la dermis están preparadas para su aplicación subcutánea. Existen ya casos de hipersensibilidad local a la aplicación de vitamina C en *serum* asistida mediante *microneedling*, dando lugar a la formación de granulomas demostrados histológicamente o incluso a reacciones sistémicas de hipersensibilidad²⁹. En condiciones ideales utilizaríamos únicamente productos con una esterilidad clara, si bien lo cierto es que no todos los fármacos tópicos están disponibles en esta forma. La propia utilización del LFA conlleva cierto riesgo de infección bacteriana por la exposición

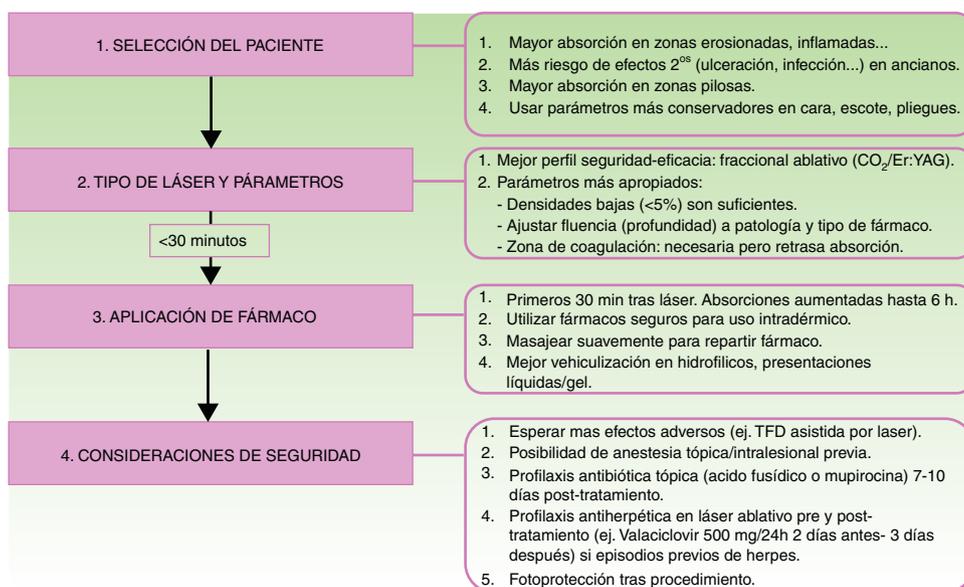


Figura 2 Distintos pasos de la técnica de vehiculización de fármacos asistida por láser y consideraciones en cada uno de ellos.

directa de la dermis, y este riesgo es aún mayor cuando introducimos moléculas como 5-fluorouracilo, corticoides o MAL^{14,17,30,31}. Se debe insistir especialmente en la asepsia de los procedimientos durante la VFAL.

Otro factor determinante en la VFAL es el intervalo entre la realización del láser y la aplicación del producto sobre la piel. Se debe tener en cuenta que los microcanales realizados se cerrarán con el paso del tiempo por diversos detritus, incluyendo fibrina, mediadores de inflamación, queratinocitos, etc.³²⁻³⁴. Según un estudio, la aplicación tópica tras las primeras 6 h del impacto del láser conlleva un aumento en la absorción de este, que es máxima en los primeros 30 min. Sin embargo, aplicaciones pasadas 24 h no mostraron ningún incremento en la absorción³⁵. En la **figura 2** se detallan los pasos correctos para la VFAL y las consideraciones en cada uno de ellos.

Consideraciones del paciente

Tal y como sucede con las terapias tópicas, la absorción de fármacos mediante VFAL depende de muchas características intrínsecas al paciente, a la dermatosis tratada o a la localización de esta. De esta forma, la absorción será más potente en los casos de piel inflamada o erosionada. Igualmente, las pieles más hidratadas tienen más afinidad por la absorción de sustancias oleosas. Además, debemos valorar la edad del paciente, ya que los mayores tendrán más tendencia a la atrofia, las erosiones y las ulceraciones, y un mayor riesgo de infecciones y tiempos de recuperación prolongados³⁶. Por ello, lo ideal será valorar correctamente el tipo de piel del paciente, ya que en los fototipos bajos, incluso en edades tempranas se puede presentar la piel con una cierta atrofia por la elastosis solar. En estos casos se deberá reducir la fluencia del láser, y en aquellos dispositivos de LFA tipo CO₂ que lo permitan, utilizar unos pulsos con un menor depósito de calor para evitar las cicatrizaciones patológicas. Respecto a la localización, la vía transanexial de absorción predomina

en las zonas pilosas por los canales foliculares, por lo que se debe ser más cauto con los parámetros al emplear la VFAL.

Fármacos vehiculizados por láser

A efectos prácticos nos centraremos aquí en 2 de las grandes aplicaciones de la VFAL: la vehiculización de corticoides para cicatrices hipertróficas y queloides y la TFD asistida por láser^{6,37-40}. Además de estas 2 indicaciones, se han vehiculizado numerosos fármacos en muchas otras indicaciones en Dermatología^{7-9,17,23,28,41-50}. Los datos de estos estudios se presentan en la **tabla 1**.

Ácido amino-levulínico y 5-metil-aminolevulinato: terapia fotodinámica asistida por láser

Existen estudios que avalan la mayor absorción de ácido amino-levulínico y 5-metil-aminolevulinato asistida por los distintos tipos de láseres o incluso trabajos que utilizan láseres como el de colorante pulsado como fuentes de luz. En este análisis nos interesan los trabajos que utilizan los láseres para vehiculizar los fotosensibilizantes hacia la dermis y conseguir así una mayor eficacia con la TFD. Se ha estudiado de esta forma la utilidad de la VFAL en el contexto de la TFD tanto para el tratamiento de las queratosis actínicas como de los carcinomas basocelulares y espinocelulares superficiales, consiguiendo unas tasas de eficacia mayores, pero también más efectos adversos (costras, prurito, dolor, eritema, etc.)⁵¹⁻⁶⁰. Haedersdal et al. demostraron unas tasas de absorción de MAL 13,8 veces mayores con Er:YAG continuo y de hasta 7,3 veces con su versión fraccionada. Existen además estudios en modelos animales con CO₂, con resultados similares⁵⁶.

Tabla 1 Distintos medicamentos empleados mediante vehiculización de fármacos asistida por láser

Fármaco	Principales indicaciones estudiadas	Diseño de estudios principales	Resultados
Ácido amino-levulínico y 5-MAL: TFD asistida por láser ⁴⁸⁻⁵⁷	<ol style="list-style-type: none"> 1. Queratosis actínicas⁴⁸ 2. Carcinomas basocelulares nodulares finos (< 2 mm)⁵⁶ 3. Carcinomas espinocelulares superficiales⁵⁷ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Una sesión de Er:YAG fraccionado (550 μm; 22% densidad) + TFD con 5-MAL convencional vs. una sesión de TFD con 5-MAL convencional 2. Una sesión de Er:YAG fraccionado (550 μm; 22% densidad) + TFD con 5-MAL vs. 2 sesiones de TFD convencional 3. Dos sesiones de Er:YAG fraccionado (550 μm; 22% densidad) + TFD con 5-MAL vs. 2 sesiones de TFD convencional 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta del 91% en TFD asistida por láser respecto a 65,6% en TFD convencional a los 3 meses 2. Respuesta total del 84% en TFD asistida por láser respecto al 50% en TFD convencional a los 3 meses 3. Respuesta total del 84,3% en TFD asistida por láser respecto al 52% en TFD convencional a los 3 meses
ATC ^{35,58,59}	Cicatrices hipertróficas y queiloideas	Er:YAG fraccionado (primer pase 150-200 μm sin coagulación, segundo pase 300-400 μm con coagulación; 22% densidad) + ATC al 10% intralesional vs. Er:YAG fraccionado + corticoterapia tópica (desoximetasona 0,25%). Cuatro sesiones con intervalos de 6 semanas ³⁵	Mejoría en ambos casos, sin diferencias significativas respecto a corticoterapia intralesional o tópica posláser, pero mucha mejor tolerancia del tratamiento tópico vehiculizado y mayor preferencia del paciente
Metotrexato ⁹	Estudios de absorción en modelo animal (murino)	Aplicación de metotrexato tópico tras láser Er:YAG 2.940 nm continuo vs. electroporación	Mejor resultado en absorción con VFAL (3-80 veces mayor que tópico aislado dependiendo de fluencias) vs. electroporación (2 veces mayor que tópico aislado)
Imiquimod ²²	Estudios de absorción en modelo animal (murino) con distintos láseres	Aplicación de imiquimod acuoso al 0,4% tras láser Er:YAG 2.940 nm fraccionado	Concentraciones intradérmicas similares con la preparación acuosa al 0,4% en VFAL a las conseguidas con imiquimod al 5% en crema tópico
Ingenol mebutato ⁴³	Enfermedad de Bowen	Ingenol mebutato 0,015% durante 3 días en cara y 0,05% durante 2 días en cuerpo; precedido o no por láser CO ₂ fraccional el primer día de tratamiento 100 mJ; 100 spot/cm ²	Respuestas completas en el 88,9% de los pacientes tratados mediante VFAL frente al 12,5% de los tratados con ingenol mebutato sin láser
5-fluorouracilo ^{7,11}	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estudios de absorción en modelo animal (murino) con distintos láseres 2. Carcinoma basocelular superficial y enfermedad de Bowen en tronco y extremidades de < 2 cm 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Láser Qs ruby 694 nm vs. Er:YAG 2.940 nm continuo vs. CO₂ continuo 2. Treinta pacientes tratados con CO₂ fraccionado (0,12 mm spot; 10 mJ por pulso; densidad de 5%) seguido de 5-fluorouracilo al 5% en oclusión durante 7 días 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mejores tasas de absorción con Er:YAG continuo llegando a $\times 156$ 2. Curación del 87% de los Bowen y 71% de los basocelulares histológicamente confirmada

Tabla 1 (continuación)

Fármaco	Principales indicaciones estudiadas	Diseño de estudios principales	Resultados
Timolol ⁴¹	Hemangiomas infantiles profundos	Timolol 0,5% en solución oftálmica aplicado 4-5 veces al día con sesiones de CO ₂ fraccional ablativo (0,12 mm spot; 25-30 mJ por pulso; densidad 5%) semanales	Respuestas buenas/excelentes en más del 80% de los pacientes con una media de 14 semanas de tratamiento
Pimecrolimus, tretinoína y bimatoprost ⁴⁹	Cicatrices hipopigmentadas	Bimatoprost 0,03% + tretinoína 0,05% + pimecrolimus 1% tópicos 2 veces al día durante 3 meses. Combinado con VFAL del láser fraccional no ablativo de 1.550 nm (20-70 mJ; 20-32% densidad), 4,5 sesiones de media con intervalos de 4-8 semanas	Repigmentación parcial > 50% en el 86% de los casos
Ácido poli-L-láctico ⁴⁸	Cicatrices atróficas	Sculptra® (Valeant Aesthetics, Quebec, Canadá) reconstituido con suero salino, lidocaína y epinefrina en combinación con láser CO ₂ fraccional (120 μm spot size, 375-500 μm profundidad, densidad 10%)	Mejoría de más del 30% en la mayoría de los casos. Menos formación de pápulas retardadas que con tratamiento intralesional
Finasterida ⁵⁰	Alopecia androgenética masculina	Combinación de finasterida 0,05% y factores de crecimiento con láser Er:Glass fraccional no ablativo (1.550 nm, 8 pases, 7 mJ, 3-9% densidad)	En 4 pacientes encuentran mejoría en seguimiento fotográfico
Vitaminas ⁴⁶	Recuperación tras tratamiento de rejuvenecimiento con láser ablativo fraccional	Fórmula con vitamina C, E y ferúlico aplicado tras láser CO ₂ fraccional y diariamente durante reepitelización. Estudio controlado aleatorizado	Mejoría en recuperación con menos efectos adversos. Molecularmente aumento de bFGF respecto a grupo placebo
Anestésicos ^{28,42,43}	Estudios de absorción y preexposición a inyecciones subcutáneas	Lidocaína al 4% tópica combinada en VFAL con láser Er:YAG ablativo fraccionado	Niveles séricos de lidocaína y sus metabolitos aumentados en VFAL frente a vía tópica. Puntuaciones de dolor inferiores en grupo tratado con lidocaína en VFAL previa a inyección con aguja subcutánea

ATC: acetónido de triamcinolona; bFGF: factor básico de crecimiento de fibroblastos; TFD: terapia fotodinámica; VFAL: vehiculización de fármacos asistida por láser; 5-MAL: 5-metil-aminolevulinato.

Cicatrices hipertróficas: acetónido de triamcinolona

El acetónido de triamcinolona (ATC) es uno de los corticoides más utilizados por vía subcutánea o intralesionalmente en múltiples enfermedades cutáneas, por su liberación mantenida en el tiempo. Los efectos secundarios más relevantes incluyen la presencia de atrofia, equimosis, telangiectasias, infecciones o incluso ulceraciones en la zona de

inyección³⁰. Su aplicación mediante VFAL ha sido principalmente explorada en el contexto del tratamiento de las cicatrices patológicas (hipertróficas y queiloideas) y de las secuelas de quemaduras. Existen varios estudios al respecto, entre los que destaca uno llevado a cabo por Waibel et al. en cicatrices hipertróficas y que causan una restricción funcional. La pauta empleada por estos autores consiste en ATC mediante VFAL con láser CO₂ fraccionado, realizando entre 3-5 tratamientos cada 2-3 meses, con mejorías no solo en la



Figura 3 Ejemplo de la vehiculización de acetónido de triamcinolona asistida por un láser fraccional ablativo de CO₂ en una paciente con una secuela de una quemadura facial. A) Antes de la realización del tratamiento. B) Pase de láser CO₂ con un escáner fraccional sobre toda la superficie de la quemadura facial; se emplea un extractor de humos asociado al tratamiento. C) Aplicación del acetónido de triamcinolona al 10% en solución inyectable: se aplica tópicamente sobre la zona tratada con láser. D) Extensión del corticoide por toda la superficie de la quemadura. E) Masaje suave para conseguir una mejor penetración del producto.

textura y el grosor, sino también en la discromía y la funcionalidad de estas cicatrices⁶. Existen muchos otros estudios con unos resultados similares^{37,38,61,62}. Especialmente interesante es uno en el que comparan la eficacia y la tolerabilidad en el tratamiento de cicatrices hipertróficas con Er:YAG fraccionado seguido de inyecciones de corticoides intralesionales (ATC al 10%) o corticoterapia tópica (desoximetasona al 0,25% ocluida), realizando 4 sesiones cada 6 semanas. Los resultados demuestran una discreta superioridad en cuanto a la eficacia, aunque no estadísticamente significativa, para el corticoide tópico, y, sobre todo, unas puntuaciones mucho más bajas en las escalas de dolor y de preferencia del paciente frente a la vía intralesional.

En nuestra experiencia, la asociación del láser CO₂ con ATC al 10%, aplicado en los 15 min posteriores al láser con un masaje suave, consigue muy buenos resultados tanto en las cicatrices hipertróficas y queloideas como en las secuelas de quemaduras (fig. 3). Además, es mejor tolerado por el paciente con la simple aplicación de anestésicos tópicos antes del láser frente a la combinación del impacto del láser con las inyecciones del ATC posteriormente. En el caso de las cicatrices eritematosas, muy vascularizadas, se puede combinar esta técnica con un abordaje vascular previo que se puede realizar con láser de colorante pulsado o luz pulsada intensa, entre otros. En líneas generales, utilizamos con este

fin el láser de colorante pulsado de 595 nm con pulsos de 0,5-6 ms y fluencias de 5-7 J/cm², seguido inmediatamente después por el LFA.

Aplicación de la vehiculización de fármacos asistida por láser más allá de la Dermatología

La técnica de VFAL se ha empleado para conseguir introducir en el organismo fármacos y moléculas con múltiples y variados fines, además de los ya repasados en el ámbito de la Dermatología. Existen estudios que han demostrado tanto en animales como en humanos la eficacia de láseres puramente ablativos y fraccionados para introducir en el organismo moléculas de RNA pequeño de interferencia (siRNA) y anticuerpos^{23,63}. Respecto a los siRNA, se trata de moléculas con capacidad de inhibir la traducción de distintos genes, con utilidad en múltiples enfermedades. Si bien los únicos estudios de VFAL con siRNA hasta la fecha son con modelo murino, lo cierto es que cabe la posibilidad en el futuro de explorar esta vía en enfermedad dermatológica utilizando siRNA, como el 21 en psoriasis, por mencionar un ejemplo.

Incluso se ha comprobado la eficacia del VFAL para generar una respuesta inmune eficaz al utilizar vacunas

tópicas^{22,64,65}. Más avanzados aún son los estudios piloto llevados a cabo con células madre hematopoyéticas aplicadas tópicamente en combinación con láser ablativo en modelo murino, abriendo una puerta a una posible aplicación de la VFAL como alternativa para el trasplante de progenitores hematopoyéticos⁶⁶.

Conclusiones

Mediante la VFAL tenemos la posibilidad de conseguir mejores resultados con los tratamientos tópicos facilitando la absorción y consiguiendo un efecto sinérgico entre el tratamiento médico (fármacos) y el físico (láseres). Existen aún controversias en cuanto a su seguridad y la técnica más apropiada, cuestiones que se irán resolviendo sin duda en los próximos años.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zaleski-Larsen LA, Fabi SG. Laser-assisted drug delivery. *Dermatol Surg.* 2016;42:919–31, <http://dx.doi.org/10.1097/DSS.0000000000000556>.
- Hauck WW. Bioequivalence studies of topical preparations: Statistical considerations. *Int J Dermatol.* 1992;31 Suppl 1:29–33 [consultado 29 Abr 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1428465>
- Ibrahim O, Wenande E, Hogan S, Arndt KA, Haedersdal M, Dover JS. Challenges to laser-assisted drug delivery: Applying theory to clinical practice. *Lasers Surg Med.* 2018;50:20–7, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22769>.
- Franz TJ. Kinetics of cutaneous drug penetration. *Int J Dermatol.* 1983;22:499–505 [consultado 29 Abr 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6358066>
- Gupta J, Gill HS, Andrews SN, Prausnitz MR. Kinetics of skin resealing after insertion of microneedles in human subjects. *J Control Release.* 2011;154:148–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.05.021>.
- Waibel JS, Wulkan AJ, Shumaker PR. Treatment of hypertrophic scars using laser and laser assisted corticosteroid delivery. *Lasers Surg Med.* 2013;45:135–40, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22120>.
- Wenande E, Olesen UH, Nielsen MMB, Janfelt C, Hansen SH, Anderson RR, et al. Fractional laser-assisted topical delivery leads to enhanced, accelerated and deeper cutaneous 5-fluorouracil uptake. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14:307–17, <http://dx.doi.org/10.1080/17425247.2017.1260119>.
- Taudorf EH, Lerche CM, Erendsson AM, Philipsen PA, Hansen SH, Janfelt C, et al. Fractional laser-assisted drug delivery: Laser channel depth influences biodistribution and skin deposition of methotrexate. *Lasers Surg Med.* 2016;48:519–29, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22484>.
- Lee WR, Shen SC, Fang CL, Zhuo RZ, Fang JY. Topical delivery of methotrexate via skin pretreated with physical enhancement techniques: Low-fluence erbium:YAG laser and electroporation. *Lasers Surg Med.* 2008;40:468–76, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20655>.
- Erendsson AM, Doukas AG, Farinelli WA, Bhayana B, Anderson RR, Haedersdal M. Fractional laser-assisted drug delivery: Active filling of laser channels with pressure and vacuum alteration. *Lasers Surg Med.* 2016;48:116–24, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22374>.
- Hsu SH, Gan SD, Nguyen BT, Konnikov N, Liang CA. Ablative fractional laser-assisted topical fluorouracil for the treatment of superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in situ: A follow-up study. *Dermatol Surg.* 2016;42:1050–3, <http://dx.doi.org/10.1097/DSS.0000000000000814>.
- Bay C, Lerche CM, Ferrick B, Philipsen PA, Togsverd-Bo K, Haedersdal M. Comparison of physical pretreatment regimens to enhance protoporphyrin IX uptake in photodynamic therapy: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2017;153:270–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5268>.
- Haak CS, Hannibal J, Paasch U, Anderson RR, Haedersdal M. Laser-induced thermal coagulation enhances skin uptake of topically applied compounds. *Lasers Surg Med.* 2017;49:582–91, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22642>.
- Torezan L, Chaves Y, Niwa A, Sanches JA, Festa-Neto C, Szeimies RM. A pilot split-face study comparing conventional methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (PDT) with microneedling-assisted PDT on actinically damaged skin. *Dermatol Surg.* 2013;39:1197–201, <http://dx.doi.org/10.1111/dsu.12233>.
- Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: A new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med.* 2004;34:426–38, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.20048>.
- Alexiades-Armenakas MR, Dover JS, Arndt KA. The spectrum of laser skin resurfacing: Nonablative, fractional, and ablative laser resurfacing. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:719–37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.01.003>.
- Mohamed HA, Mohammed GF, Gomaa AHA, Eyada MMK. Carbon dioxide laser plus topical 5-fluorouracil: A new combination therapeutic modality for acral vitiligo. *J Cosmet Laser Ther.* 2015;17:216–23, <http://dx.doi.org/10.3109/14764172.2014.1003241>.
- Seo HM, Choi JY, Min J, Kim WS. Carbon dioxide laser combined with botulinum toxin A for patients with periorbital syringomas. *J Cosmet Laser Ther.* 2016;18:149–53, <http://dx.doi.org/10.3109/14764172.2015.1052517>.
- Haak CS, Christiansen K, Erendsson AM, Taudorf EH, Thaysen-Petersen D, Wulf HC, et al. Ablative fractional laser enhances MAL-induced PpIX accumulation: Impact of laser channel density, incubation time and drug concentration. *J Photochem Photobiol B.* 2016;159:42–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.03.021>.
- Bachhav YG, Heinrich A, Kalia YN. Using laser microporation to improve transdermal delivery of diclofenac: Increasing bioavailability and the range of therapeutic applications. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78:408–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.03.006>.
- Chen WY, Fang CL, Al-Suwayeh SA, Yang HH, Li YC, Fang JY. Risk assessment of excess drug and sunscreen absorption via skin with ablative fractional laser resurfacing?: Optimization of the applied dose for postoperative care. *Lasers Med Sci.* 2013;28:1363–74, <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-012-1257-2>.
- Scheiblhofer S, Strobl A, Hoepflinger V, Thalhamer T, Steiner M, Thalhamer J, et al. Skin vaccination via fractional infrared laser ablation - Optimization of laser-parameters and adjuvantation. *Vaccine.* 2017;35:1802–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.105>.
- Lee WR, Shen SC, Al-Suwayeh SA, Yang HH, Yuan CY, Fang JY. Laser-assisted topical drug delivery by using a low-fluence fractional laser: Imiquimod and macromolecules. *J Control Release.* 2011;153:240–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.03.015>.
- Kauvar AN, Waldorf HA, Geronemus RG. A histopathological comparison of “char-free” carbon dioxide lasers. *Dermatol*

- Surg. 1996;22:343–8 [consultado 29 Abr 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8624659>
25. Kaufmann R, Hibst R. Pulsed 2.94-microns erbium-YAG laser skin ablation-Experimental results and first clinical application. *Clin Exp Dermatol.* 1990;15:389–93 [consultado 29 Abr 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2225547>
 26. Haak CS, Hannibal J, Paasch U, Anderson RR, Haedersdal M. Laser-induced thermal coagulation enhances skin uptake of topically applied compounds. *Lasers Surg Med.* 2017;49:582–91, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22642>.
 27. Olesen UH, Mogensen M, Haedersdal M. Vehicle type affects filling of fractional laser-ablated channels imaged by optical coherence tomography. *Lasers Med Sci.* 2017;32:679–84, <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-017-2168-z>.
 28. Oni G, Brown SA, Kenkel JM. Can fractional lasers enhance transdermal absorption of topical lidocaine in an in vivo animal model? *Lasers Surg Med.* 2012;44:168–74, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.21130>.
 29. Soltani-Arabshahi R, Wong JW, Duffy KL, Powell DL. Facial allergic granulomatous reaction and systemic hypersensitivity associated with microneedle therapy for skin rejuvenation. *JAMA Dermatol.* 2014;150:68, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.6955>.
 30. Vachiramon V, Chaiyabutr C, Rattanaumpawan P, Kanokrungru-see S. Effects of a preceding fractional carbon dioxide laser on the outcome of combined local narrowband ultraviolet B and topical steroids in patients with vitiligo in difficult-to-treat areas. *Lasers Surg Med.* 2016;48:197–202, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22389>.
 31. Braun SA, Schrupf H, Bühren BA, Homey B, Gerber PA. Laser-assisted drug delivery: Mode of action and use in daily clinical practice. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14:480–8, <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.12963>.
 32. Helbig D, Bodendorf MO, Grunewald S, Kendler M, Simon JC, Paasch U. Immunohistochemical investigation of wound healing in response to fractional photothermolysis. *J Biomed Opt.* 2009;14:64044, <http://dx.doi.org/10.1117/1.3275479>.
 33. Banzhaf CA, Wind BS, Mogensen M, Meesters AA, Paasch U, Wolkerstorfer A, et al. Spatiotemporal closure of fractional laser-ablated channels imaged by optical coherence tomography and reflectance confocal microscopy. *Lasers Surg Med.* 2016;48:157–65, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22386>.
 34. Liu X, Grice JE, Lademann J, Otberg N, Trauer S, Patzelt A, et al. Hair follicles contribute significantly to penetration through human skin only at times soon after application as a solvent deposited solid in man. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:768–74, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04022.x>.
 35. Banzhaf CA, Thaysen-Petersen D, Bay C, Philippsen PA, Mogensen M, Prow T, et al. Fractional laser-assisted drug uptake: Impact of time-related topical application to achieve enhanced delivery. *Lasers Surg Med.* 2017;49:348–54, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22610>.
 36. Konda S, Meier-Davis SR, Cayme B, Shudo J, Maibach HI. Age-related percutaneous penetration part 2: Effect of age on dermatopharmacokinetics and overview of transdermal products. *Skin Therapy Lett.* 2012;17:5–7 [consultado 29 Abr 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22735504>
 37. Park JH, Chun JY, Lee JH. Laser-assisted topical corticosteroid delivery for the treatment of keloids. *Lasers Med Sci.* 2017;32:601–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-017-2154-5>.
 38. Cavalié M, Sillard L, Montaudié H, Bahadoran P, Lacour JP, Passeron T. Treatment of keloids with laser-assisted topical steroid delivery: A retrospective study of 23 cases. *Dermatol Ther.* 2015;28:74–8, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.12187>.
 39. De Haas ER, de Vijlder HC, Sterenborg HJ, Neumann HA, Robinson DJ. Fractionated aminolevulinic acid-photodynamic therapy provides additional evidence for the use of PDT for non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:426–30, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02445.x>.
 40. Halldin CB, Gillstedt M, Paoli J, Wennberg AM, Gonzalez H. Predictors of pain associated with photodynamic therapy: A retrospective study of 658 treatments. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:545–51, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-1101>.
 41. Ma G, Wu P, Lin X, Chen H, Hu X, Jin Y, et al. Fractional carbon dioxide laser-assisted drug delivery of topical timolol solution for the treatment of deep infantile hemangioma: A pilot study. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:286–91, <http://dx.doi.org/10.1111/pde.12299>.
 42. Meesters AA, Bakker MM, de Rie MA, Wolkerstorfer A. Fractional CO₂ laser assisted delivery of topical anesthetics: A randomized controlled pilot study. *Lasers Surg Med.* 2016;48:208–11, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22376>.
 43. Oni G, Rasko Y, Kenkel J. Topical lidocaine enhanced by laser pretreatment. *Aesthet Surg J.* 2013;33:854–61, <http://dx.doi.org/10.1177/1090820X13496248>.
 44. Lee DW, Ahn HH, Kye YC, Seo SH. Clinical experience of ingenol mebutate gel for the treatment of Bowen's disease. *J Dermatol.* 2018;45:425–30, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.14240>.
 45. Sobhi RM, Sharaoui I, El Nabrawy EA, El Nemr Esmail RS, Hegazy RA, Aref DHF. Comparative study of fractional CO₂ laser and fractional CO₂ laser-assisted drug delivery of topical steroid and topical vitamin C in macular amyloidosis. *Lasers Med Sci.* 2018;33:909–16, <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-018-2457-1>.
 46. Waibel JS, Mi QS, Ozog D, Qu L, Zhou L, Rudnick A, et al. Laser-assisted delivery of vitamin C, vitamin E, and ferulic acid formula serum decreases fractional laser postoperative recovery by increased beta fibroblast growth factor expression. *Lasers Surg Med.* 2016;48:238–44, <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22448>.
 47. Lee WR, Shen SC, Aljuffali IA, Li YC, Fang JY. Erbium-yttrium-aluminum-garnet laser irradiation ameliorates skin permeation and follicular delivery of antialopecia drugs. *J Pharm Sci.* 2014;103:3542–52.
 48. Rkein A, Ozog D, Waibel JS. Treatment of atrophic scars with fractionated CO₂ laser facilitating delivery of topically applied poly-L-lactic acid. *Dermatol Surg.* 2014;40:624–31.
 49. Massaki AB, Fabi SG, Fitzpatrick R. Repigmentation of hypopigmented scars using an erbium-doped 1,550-nm fractionated laser and topical bimatoprost. *Dermatol Surg.* 2012;38:995–1001.
 50. Bertin ACJ, Vilarinho A, Junqueira ALA. Fractional non-ablative laser-assisted drug delivery leads to improvement in male and female pattern hair loss. *J Cosmet Laser Ther.* 2018;1–4, <http://dx.doi.org/10.1080/14764172.2017.1418516>.
 51. Choi SH, Kim KH, Song KH. Efficacy of ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy with short-incubation time for the treatment of facial and scalp actinic keratosis: 12-month follow-up results of a randomized, prospective, comparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1598–605, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12953>.
 52. Ko DY, Jeon SY, Kim KH, Song KH. Fractional erbium: YAG laser-assisted photodynamic therapy for facial actinic keratoses: A randomized, comparative, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:1529–39, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12334>.
 53. Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D, Wulf HC, Anderson RR, Haedersdal M. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO₂ laser: A randomized clinical trial. *Br J Dermatol.* 2012;166:1262–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.10893.x>.
 54. Helsing P, Togsverd-Bo K, Veierød MB, Mørk G, Haedersdal M. Intensified fractional CO₂ laser-assisted photodynamic therapy

- vs. laser alone for organ transplant recipients with multiple actinic keratoses and wart-like lesions: A randomized half-side comparative trial on dorsal hands. *Br J Dermatol*. 2013;169:1087–92, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12507>.
55. Togsverd-Bo K, Lei U, Erlendsson AM, Taudorf EH, Philipsen PA, Wulf HC, et al. Combination of ablative fractional laser and daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant recipients - A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;172:467–74, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13222>.
56. Haedersdal M, Erlendsson AM, Paasch U, Anderson RR. Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: A critical review from basics to current clinical status. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:981–1004, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.008>.
57. Lippert J, Smucler R, Vlck M. Fractional carbon dioxide laser improves nodular basal cell carcinoma treatment with photodynamic therapy with methyl 5-aminolevulinate. *Dermatol Surg*. 2013;39:1202–8, <http://dx.doi.org/10.1111/dsu.12242>.
58. Song HS, Jung SE, Jang YH, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Fractional carbon dioxide laser-assisted photodynamic therapy for patients with actinic keratosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;31:296–301, <http://dx.doi.org/10.1111/phpp.12184>.
59. Choi SH, Kim KH, Song KH. Er:YAG ablative fractional laser-primed photodynamic therapy with methyl aminolevulinate as an alternative treatment option for patients with thin nodular basal cell carcinoma: 12-month follow-up results of a randomized, prospective, comparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:783–8, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13453>.
60. Choi SH, Kim KH, Song KH. Effect of methyl aminolevulinate photodynamic therapy with and without ablative fractional laser treatment in patients with microinvasive squamous cell carcinoma: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2017;153:289–95, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.4463>.
61. Mamališ AD, Lev-Tov H, Nguyen DH, Jagdeo JR. Laser and light-based treatment of keloids - A review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:689–99, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12253>.
62. Issa MC, Kassuga LE, Chevrand NS, Pires MT. Topical delivery of triamcinolone via skin pretreated with ablative radiofrequency: A new method in hypertrophic scar treatment. *Int J Dermatol*. 2013;52:367–70, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05704.x>.
63. Yu J, Kalaria DR, Kalia YN. Erbium:YAG fractional laser ablation for percutaneous delivery of intact functional therapeutic antibodies. *J Control Release*. 2011;156:53–9.
64. Hassenberger M, Weiss R, Weinberger EE, Boehler C, Thahamer J, Scheibhofer S. Transcutaneous delivery of CpG-adjuvanted allergen via laser-generated micropores. *Vaccine*. 2013;25:3427–34.
65. Chen X, Shah D, Iositratna G, Manstein D, Anderson RR, Wu MX. Facilitation of transcutaneous drug delivery and vaccine immunization by safe laser technology. *J Control Release*. 2012;159:43–51.
66. Rodriguez-Menocal L, Salgado M, Davis S, Waibel J, Shabbir A, Cox A, et al. Percutaneous bone marrow transplantation using fractional ablative Erbium:YAG laser. *PLoS One*. 2014;9:e93004, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0093004>.