



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.elsevier.es/ad](http://www.elsevier.es/ad)



## CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA

# Terapia fotodinámica: estudios con metilaminolevulinato en queratosis actínicas

M. Fernández-Guarino\*, A. Harto y P. Jaén

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido el 2 de septiembre de 2009; aceptado el 17 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 24 de abril de 2010

### PALABRAS CLAVE

Terapia fotodinámica;  
Metilaminolevulinato

### KEYWORDS

Photodynamic  
therapy;  
Methyl  
aminolevulinato

### Resumen

La terapia fotodinámica (TFD) se ha mostrado eficaz y segura en el tratamiento de las queratosis actínicas (QA) en importantes estudios en los últimos 5 años. Sin embargo, desde entonces, se han publicado varios trabajos con alguna evidencia contradictoria o añadiendo nuevos aspectos de esta terapia para su discusión, como es el tratamiento del campo de cancerización, el diagnóstico de fluorescencia, los resultados en pacientes trasplantados o la ausencia de estudios comparativos con otros tratamientos. En este trabajo revisamos estos nuevos aspectos de la TFD.

© 2009 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Studies of Methyl Aminolevulinato Photodynamic Therapy for Actinic Keratosis

### Abstract

Photodynamic therapy (PDT) for the treatment of actinic keratosis has been shown to be effective and safe in large clinical trials published in the last 5 years. However, evidence has since emerged that raises questions or that introduces new issues, such as the management of field cancerization, fluorescence diagnosis and results in transplant recipients. There also remains a need for more studies comparing PDT to additional treatments. We review the literature on these new topics in PDT.

© 2009 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

## Introducción

La terapia fotodinámica (TFD) está indicada para el tratamiento de queratosis actínicas (QA), especialmente

para aquellos pacientes con múltiples lesiones, daño solar intenso y fototipos claros. Se aprobó para este tratamiento en 2005 en varios países europeos, incluido el nuestro. Su uso racional se sostenía, en aquellos primeros años, en varios ensayos clínicos de adecuado tamaño y diseño, que demostraban una respuesta de las lesiones entre el 69 y el 91%, bien de la TFD aislada, bien comparándola con placebo o crioterapia<sup>1-5</sup> (tabla 1). Sin embargo, desde entonces

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [montsefdez@msn.com](mailto:montsefdez@msn.com)  
(M. Fernández-Guarino).

hasta ahora se han publicado nuevos estudios que han revelado evidencias contradictorias o han profundizado en nuevos aspectos hasta ahora no considerados en trabajos previos, y que son de especial interés a la hora de manejar esta técnica, como es el campo de cancerización, la respuesta por localizaciones, las diferentes fuentes de luz, el manejo del dolor, el coste-eficacia, los pacientes trasplantados o el desarrollo de nuevos fotosensibilizantes (tabla 2).

### Estudios de queratosis actínicas con ácido metilaminolevulínico comparado con ácido delta-aminolevulínico

El ácido delta-aminolevulínico (ALA) y su éster, el ácido metilaminolevulínico (MAL) son los fotosensibilizantes más utilizados en Dermatología. Ambos son precursores de la protoporfirina IX (PpIX) a través de la vía intracelular de la enzima ALA-sintetasa. El ALA está aprobado por la *Food and*

*Drug Administration* para el tratamiento de QA y carcinoma basocelular (CBC) superficial con luz azul. El MAL fue aprobado en Europa para el tratamiento de QA y CBC superficial y nodular. El MAL es más lipofílico, penetra más rápidamente en el tejido diana, por lo que requiere menor tiempo de oclusión y tiene menor absorción sistémica<sup>6</sup>. En un estudio reciente se ha demostrado que el ALA (no el MAL) es captado por las células endoteliales, lo que permite explicar que el ALA produzca más edema en la dermis de las lesiones tratadas y que el fraccionamiento de la iluminación sólo sea eficaz con este fotosensibilizante y no con MAL<sup>7</sup>.

En la literatura revisada sólo aparece un estudio que compara la eficacia de ambos fotosensibilizantes en el tratamiento de las QA no hipertróficas. En un estudio con doble enmascaramiento, que comparaba dos zonas (derecha e izquierda) del cuero cabelludo, se trataron a 16 pacientes sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de ambos tratamientos<sup>8</sup>. Sin embargo, el tratamiento con ALA se mostró más doloroso que con el MAL. Existe otro estudio publicado en el que se evalúa

**Tabla 1** Aspectos generales de la terapia fotodinámica en queratosis actínicas

La TFD obtiene tasas de curación similares a la crioterapia en las QA (69–91%)
La TFD obtiene mejor resultado cosmético que la crioterapia en el tratamiento de las QA
Las QA no hipertróficas parecen responder mejor al tratamiento con TFD
Las mejores tasas de respuesta de QA a la TFD se obtienen en la cara
Dos sesiones obtienen mejor respuesta que una sola
La pauta más utilizada son dos sesiones separadas entre 1–3 semanas
Los parches de ALA en principio son igual de eficaces que el MAL
Es el tratamiento más caro, aunque igual de coste-efectivo que la crioterapia
Los pacientes prefieren ser tratados con TFD

ALA: ácido delta-aminolevulínico; MAL: ácido metilaminolevulínico; QA: queratosis actínica; TFD: terapia fotodinámica.

**Tabla 2** Aspectos controvertidos de la terapia fotodinámica en queratosis actínicas

Ausencia de estudios comparativos con otras opciones de tratamiento salvo la crioterapia (imiquimod, 5-fluorouracilo, diclofenaco)
Todas las fuentes de luz hasta ahora utilizadas se han mostrado eficaces: ausencia de estudios comparativos
El MAL menos concentrado se ha mostrado igual de eficaz
Tiempos de oclusión inferiores a tres horas se han mostrado eficaces
El papel del diagnóstico de fluorescencia aún no está definido
El tratamiento del campo de cancerización aún necesita más estudios dirigidos y comparados con otras opciones de tratamiento
Ausencia de estudios comparativos y de seguimiento en pacientes trasplantados

MAL: ácido metilaminolevulínico

**Tabla 3** Diferencias entre ácido delta-aminolevulínico y ácido metilaminolevulínico

ALA	MAL
Aprobado por la FDA para el tratamiento de QA y CBC superficial	Aprobado en Europa para el tratamiento de QA y CBC (superficial y nodular)
Incubación: 14–18 h	Oclusión: 3 h
Iluminación con luz azul 10 J/cm <sup>2</sup> , durante 16 min (BLU-U <sup>®</sup> )	Iluminación luz roja 37 J/cm <sup>2</sup> durante 8 min, a 5–8 cm de distancia (Aktilite <sup>®</sup> )
Lesiones no resueltas: retratar en 8 semanas	Repetir el tratamiento a los 7 días

No se han demostrado diferencias significativas en la eficacia de ambos tratamientos. ALA: ácido delta-aminolevulínico; CBC: carcinoma basocelular; FDA: *Food and Drug Administration*; MAL: ácido metilaminolevulínico; QA: queratosis actínica.

el dolor en el tratamiento de QA con ambos fotosensibilizantes y se encuentra que el 14% de los pacientes tratados con MAL interrumpe el tratamiento por mala tolerancia frente al 54% de los pacientes tratados con ALA<sup>9</sup>. Las diferencias entre ambos fotosensibilizantes se resumen en la tabla 3<sup>10,11</sup>.

Recientemente se han desarrollado parches de ALA para TFD que en breve serán comercializados en nuestro país. Estos cuentan con estudios que han llegado a fase III de correcto diseño realizados por un grupo expertos, con Szeimies a la cabeza<sup>12,13</sup>. En ellos los parches demuestran tener eficacia similar al MAL con tasas de curación del 86 al 89% de las QA, y se han mostrado superiores en un solo tratamiento de manera estadísticamente significativa ( $p=0,007$ ) a la crioterapia. Tras 12 meses de seguimiento tras una única sesión los resultados se mantienen, y así las lesiones que respondieron al tratamiento persisten aclaradas en porcentaje superior al placebo y a la crioterapia<sup>14</sup>.

Se trata de un sistema innovador de parches hidrocoloides que facilitan la oclusión y que abarcan 4 cm<sup>2</sup>. Cada parche contiene 8 mg de ALA y se ocluye durante 4 h sin necesidad de curetaje.

A *priori* los resultados no son inferiores y están bien estudiados, pero quedan incógnitas por resolver, como es el tratamiento del campo de cancerización (habría que juntar varios parches) y el desarrollo del diagnóstico de fluorescencia con este sistema.

### Estudios de terapia fotodinámica con ácido metilaminolevulinico en queratosis actínicas con diferentes fuentes de luz

Se han utilizado varias fuentes de luz para TFD, tanto láser como no coherentes, todas ellas en torno a los 600 nm, en la última banda Q del espectro de las porfirinas y con adecuada penetración para tratar las QA. El láser más utilizado es el de colorante pulsado (LCP) 595 nm, capaz de trabajar a esas longitudes de onda minimizando los efectos secundarios (púrpura, hiper-hipopigmentación, cicatrices). Dentro de las luces no coherentes se han mostrado de utilidad una amplia variedad: luces de banda ancha, luces emisoras de diodos (LED), luz intensa pulsada (LIP), luz variable pulsada (LVP), la luz del día e incluso dispositivos portátiles preparados para ser utilizados en casa por los pacientes. En el momento actual todas ellas se han mostrado eficaces y, hasta ahora, no existe ningún estudio comparativo publicado que demuestre la superioridad de una respecto a otra en cuanto a resultados.

Existen dos publicaciones del tratamiento de QA con MAL y LCP como fuente de luz. El primero, publicado por Alexiades-Armenakas<sup>15</sup> en 2006, reporta su experiencia satisfactoria en el tratamiento de múltiples dermatosis como QA, CBC y acné con metilaminolevulinato y LCP 595 nm como fuente de luz, pero no aporta datos de resultados. En el segundo trabajo trataron a pacientes con CBC y QA con MAL y compararon los resultados de utilizar LCP 595 nm y luz de banda ancha como fuentes de luz, sin apreciar diferencias entre ambas en cuanto a los resultados<sup>16</sup>.

Estudios recientes valoran la eficacia de los LED, posteriores a las luces de banda ancha utilizadas inicialmente.

Algunos autores defienden la superioridad de los LED aludiendo que se trata de lámparas más seguras, que emiten menor calor, trabajan a menor voltaje y requieren menor tiempo de exposición para el tratamiento. Además, permiten una mejor penetración al tener una banda más estrecha de emisión y producen una mejor reacción fotodinámica. Sin embargo, en el momento actual no tenemos estudios que demuestren mejores resultados de las luces LED frente a las de banda ancha; hasta el momento lo que ha sido demostrado es que son similares (las diferencias halladas no son estadísticamente significativas, una no es superior respecto a la otra en la curación de las lesiones)<sup>17-19</sup>.

La luz intensa pulsada (LIP) y la luz variable pulsada (LVP) también han sido estudiadas como fuentes de luz en TFD. La LVP es una variante de la LIP en la que es posible modificar el número, el tiempo entre pulsos y la longitud y la distancia entre los pulsos. Ambas fuentes de luz se han mostrado eficaces en la TFD y capaces de tratar conjuntamente el fotoenvejecimiento cutáneo. Además, se ha comprobado que la LVP es menos dolorosa que los LED<sup>20,21</sup>.

La propia luz del día también se ha mostrado útil y eficaz en los interesantes estudios de Wiegell<sup>22,23</sup>. En ellos utiliza dosímetros para calcular la dosis recibida durante el tratamiento, y tras ocluir a los pacientes con MAL los someten a exposición solar durante un tiempo que en ocasiones llega hasta las 6 h. No encuentra diferencias estadísticamente significativas entre ambas fuentes de luz (aclaramiento del 79% de las lesiones con luz del día y del 71% con LED), sin embargo, aprecia que la luz del día es significativamente menos dolorosa que los LED.

Finalmente, los trabajos del grupo británico de Moseley<sup>24,25</sup> se han orientado hacia la búsqueda de dispositivos portátiles móviles que el paciente puede utilizar en su casa tras la oclusión del fotosensibilizante. Estos dispositivos también se han mostrado eficaces. La tabla 4 resume las diferentes fuentes de luz utilizadas en TFD, así como sus dosis y los resultados obtenidos.

Por tanto, podemos concluir que la fuente de luz no es un problema en la TFD, ya que muchas se han mostrado eficaces, y que no existe una fuente de luz ideal común para todas las indicaciones de la TFD. La elección de una u otra dependerá de distintos factores como disposición, coste, tiempo, localización o el proceso a tratar. Sin embargo, existe una franca escasez de estudios comparativos entre fuentes de luz que hacen necesarios más trabajos en este campo.

### Localización y características especiales

En los primeros estudios publicados se mostraba cómo las lesiones más hiperqueratósicas respondían peor a la TFD, por lo que necesitaban tratamiento previo mediante curetaje o queratolíticos y más sesiones que las lesiones finas<sup>4</sup>. Ese hecho se explica por la menor capacidad de penetración del fotosensibilizante y la fuente de luz<sup>10</sup>. Estudios posteriores han arrojado evidencias contradictorias respecto de esta cuestión; así, un autor tan importante como Szeimies<sup>11</sup> publicó en 2009 resultados similares con MAL en lesiones finas y gruesas, justificándolos en que utilizó una luz roja emisora de diodos (LED) y no una luz de banda ancha como se emplea en la mayoría de los estudios. Pero

**Tabla 4** Diferentes fuentes de luz utilizadas para el tratamiento de queratosis actínicas con terapia fotodinámica

Fuente de luz	Longitud de onda	Dosimetría	Ejemplo	Ventajas	Inconvenientes	Resultados
LCP	595 nm	9–12 J/cm <sup>2</sup> , 6 ms 9 mm, 50% <i>overlap</i>	Vbeam (Candela®)	Alta intensidad  Corto tiempo de tratamiento Selectividad en la lesion	Manejo más difícil que luces no coherentes Más caro	Opiniones de expertos  Similar eficacia a los LED en un único estudio
Banda ancha	580– 720 nm	75 J/cm <sup>2</sup>	PDT 1200 (Waldmann®)	Varias longitudes de onda: permite usar varios FS	Efecto térmico significativo	Múltiples estudios demuestran eficacia No inferior a LED o LCP
LED	630 nm	37 J/cm <sup>2</sup>	Aktilite® (Photocure)	No efecto térmico Menor tiempo Mejor penetración	No permite tratar áreas extensas (cuero cabelludo)	Varios estudios: no inferior a ninguna otra fuente de luz utilizada
LIP/LVP	550– 590 nm	24 J/cm <sub>2</sub>	Lumenis one®	Menos dolorosa Diferentes longitudes de onda Trata el fotoenvejecimiento	Pocos estudios controlados y aleatorizados	Un solo estudio controlado: LVP no inferior a LED
Luz del día	Espectro visible	Calculada por dosímetro (luz roja efectiva)	NA	Barato, sencillo, ambulatorio Bien tolerado	Difícil dosificación	Varios estudios: no inferior a LED
Dispositivos portátiles	550– 750 nm	45–60 J/cm <sup>2</sup>	OLED (Osram Opto semiconductors®)	Barato, sencillo, ambulatorio  Bien tolerado	Sólo trata lesiones aisladas (2 cm de diámetro) Paciente- dependiente	Aclaramiento del 100% de las lesiones  No comparado con otras fuentes de luz

FS: fotosensibilizantes; LCP: láser de colorante pulsado; LED: diodos emisores de luz; LIP: luz intensa pulsada; LVP: luz variable pulsada; NA: no aplica.

realmente, ¿se pueden justificar resultados similares por la fuente de luz? La longitud de onda de ambas luces que es la que determina la penetración en los tejidos, es la misma, aunque los LED tienen una banda más estrecha de emisión. Pero más controvertido es el estudio de Brathen<sup>26</sup> en 2008, donde muestra mejores resultados en lesiones gruesas que en finas, con un periodo de incubación de una hora. Se trata de una pequeña muestra de 4 pacientes sin estudio estadístico que lo justifique y con un tiempo de incubación insuficiente para una QA hipertrófica, por lo que parece un hallazgo incidental.

Con respecto a la localización de las lesiones en varios estudios se halla que responden mejor las de la cara que las del cuero cabelludo y en algunos sólo se muestran los mejores resultados de forma descriptiva<sup>2,5,27</sup>, pero en otros se encuentran diferencias estadísticamente significativas respecto a localizaciones diferentes<sup>28</sup>. La principal explicación para estos resultados radica en lo expresado anteriormente: las lesiones en la cara son más finas, en general, que las del cuero cabelludo, por lo que la penetración del fotosensibilizante y la fuente de luz es más fácil. Esta sería también la explicación de por qué las lesiones en el dorso de las manos tienen una peor respuesta que las de la cara<sup>13</sup>.

## Comparación con otros métodos de tratamiento

Estudios posteriores han mostrado tasas similares de curación en regímenes de dos sesiones separadas entre 1 y 4 semanas, con resultados comparables a la crioterapia<sup>1,2,4</sup>. Sin embargo, aún existen escasos estudios comparativos con otros tratamientos utilizados para tratar múltiples QA y el campo de cancerización. En un estudio comparativo con 5-fluorouracilo encuentran que una sesión de TFD con ALA es igual de eficaz que tres semanas de tratamiento con 5-fluorouracilo, con mejor resultado cosmético en los pacientes tratados con TFD<sup>29</sup>. No existen estudios comparativos con imiquimod ni con diclofenaco tóxico. En el caso del imiquimod, este obtiene tasas de curación del 54% de las lesiones en pautas de 8 semanas de tratamiento aplicado tres veces por semana, que son las que se utilizan habitualmente en Europa, por lo que, en principio, se le supone una eficacia superior a la TFD. Los resultados entre ambos tratamientos son similares en los regímenes de 16 semanas (también tres aplicaciones semanales) utilizados en EE.UU., donde imiquimod obtiene tasas de curación del 84% de las QA<sup>30</sup>.

En las guías de tratamiento de las QA de la Asociación Británica de Dermatología se clasifica la TFD como una opción de tratamiento con un nivel de recomendación B y un

**Tabla 5** Resumen de las recomendaciones de las guías de tratamiento de queratosis actínicas de la Asociación Británica de Dermatología y del Foro Dermatológico Europeo<sup>18,44</sup>

	Crioterapia	5-Fluorouracilo	Imiquimod	TFD
Nivel de evidencia	IA–IIB	IA– IIC	IB–IIB	IB– IIB
Número de lesiones				
Pocas	a	a	b	c
Muchas	d	a	d	a
Grosor de las lesiones				
Delgadas	d	a	d	b
Gruesas	b	c	c	c
Lesiones recalcitrantes	d	d	d	d

<sup>a</sup>Buen tratamiento.

<sup>b</sup>Puede utilizarse según las circunstancias.

<sup>c</sup>Uso excepcional.

<sup>d</sup>Tratamiento adecuado.

nivel de evidencia I, superada por la crioterapia y el 5-fluorouracilo, ambos con un nivel de recomendación A y un nivel de evidencia I<sup>31</sup>. Sin embargo, en las guías clínicas del Foro Dermatológico Europeo, tanto la TFD como el 5-fluorouracilo y la crioterapia se incluyen como II-B, sin ser superadas por otras modalidades de tratamiento<sup>32</sup>. La **tabla 5** resume las recomendaciones de ambas guías clínicas en el tratamiento de las QA. Podemos resumir que la TFD es especialmente ventajosa respecto a otras modalidades de tratamiento cuando tratamos lesiones múltiples, zonas con intenso daño actínico, lesiones localizadas en la cara donde obtenemos buenas respuestas, lesiones recurrentes y cuando el resultado cosmético es importante.

Existen varios estudios en los que se investiga la impresión del paciente respecto a las diferentes modalidades de tratamiento, y llama especialmente la atención la prioridad de estos por la TFD. En el estudio de Morton, realizado en 2006, los pacientes comparan la TFD con la crioterapia, el 5-fluorouracilo tópico, el diclofenaco tópico y la escisión quirúrgica. Para ellos la TFD fue más efectiva (sin serlo en el estudio), igual de dolorosa y más cosmética<sup>5</sup>. Tierney en 2008 realiza un estudio sobre 45 pacientes y el tratamiento de QA con TFD, imiquimod o cirugía. Recopila la evaluación de los pacientes comparando los tratamientos sobre varios ítems: el tiempo de recuperación, el resultado cosmético, el coste del tratamiento, la efectividad y la preferencia. De manera estadísticamente significativa en todos los parámetros, la TFD es la mejor considerada por los pacientes<sup>33</sup>. Existen otros dos estudios en los que también se objetiva que los pacientes prefieren la TFD frente a otras opciones de tratamiento<sup>4,9</sup>. Por lo tanto, por lo que está publicado hasta ahora, no podemos asumir la superioridad del tratamiento de las QA con TFD frente a otros tratamientos; sin embargo, los pacientes prefieren ser tratados con TFD.

## Tratamiento del dolor

El dolor que experimenta el paciente durante la irradiación de la fuente de luz en la TFD es sin duda la mayor limitación de esta técnica. Entre el 60–68% de los pacientes experimenta dolor leve a moderado<sup>34</sup>, incluso en alguno de los

estudios publicados llega a alcanzar la calificación de insoportable en el 54% de los sujetos<sup>9</sup>. Es igual de dolorosa que la crioterapia<sup>5</sup> y menos que el 5-fluorouracilo, según los pacientes<sup>35</sup>.

En general, las medidas locales para aliviar el dolor, como el uso de ventiladores o mojar la zona, son suficientes para tolerar la sesión. Ambas han demostrado disminuir de forma significativa el dolor<sup>36</sup>. El uso de anestésicos tópicos no es adecuado, ya que el pH básico de estos fármacos inactiva el MAL tópico, lo mismo que ocurre con los inyectados localmente con vasoconstrictor, que producen disminución del flujo sanguíneo y del oxígeno, fundamental para la reacción oxidativa de la TFD. El futuro del tratamiento del dolor se centra en los bloqueos nerviosos, especialmente indicado para pacientes con múltiples QA e intenso daño actínico, que son los que más dolor experimentan. En un reciente estudio publicado por los compañeros del Instituto Valenciano de Oncología (IVO), demuestran cómo el bloqueo de los nervios supraorbitario y supratroclear es un método eficaz, seguro y bien tolerado para el control del dolor durante la TFD y es, además, más efectivo que el uso de aire frío en las zonas sometidas a iluminación durante la TFD<sup>37</sup> de forma estadísticamente significativa. Haldin et al publicaron también en 2009 la eficacia de los bloqueos nerviosos. Trataron a 10 pacientes y establecieron una comparación con no usar medidas para aliviar el dolor, resultando la diferencia estadísticamente significativa<sup>38</sup>.

## Situaciones especiales de uso

### Pacientes trasplantados

La TFD se ha mostrado eficaz en el tratamiento de QA en pacientes trasplantados. El primer estudio publicado es el de Dagrieva en 2004<sup>39</sup>, en el que trata a 17 pacientes con un total de 62 lesiones y lo compara con placebo. A las 16 semanas del tratamiento obtiene diferencias globales estadísticamente significativas ( $p=0,0003$ ) a favor de la TFD. En 2007 se publica otro estudio<sup>40</sup> en trasplantados renales que muestra tasas de aclaramiento de las lesiones de un 71%, siendo esta cifra inferior a la obtenida en las

extremidades, con un 41%. Sólo existe un estudio comparativo en este grupo de pacientes y es con el 5-fluorouracilo. En dicho estudio la TFD obtiene tasas de curación de hasta el 100% de las lesiones y es significativamente ( $p=0,002$ ) mejor que el 5-fluorouracilo.

Sin embargo, las evidencias encontradas hasta este momento sobre la capacidad de prevenir el desarrollo de carcinoma epidermoide sobre QA en los pacientes tratados son controvertidas<sup>41,42</sup>. En un primer estudio publicado en 2004, de adecuada metodología, no se encuentra esa capacidad<sup>41</sup>. En un segundo estudio, igualmente de adecuado método y tamaño muestral importante (81 pacientes y 889 lesiones), se encuentra una disminución notable de la aparición de nuevas QA, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p=0,06$ )<sup>42</sup>. Aún son necesarios más estudios en este grupo de pacientes para establecer el papel preventivo de la TFD.

### Campo de cancerización

El término campo de cancerización fue acuñado en 1953 por Slaughter. Lo aplicó a todas las superficies epiteliales, incluida la piel, y como él mismo definía entonces: “el cáncer no es un fenómeno celular aislado, sino más bien una tendencia anaplásica adquirida por un grupo de células a la vez”<sup>43</sup>. Las QA son una enfermedad de campo, no limitada a las lesiones, por lo que se han descrito mutaciones en p53 y alteraciones en el ADN mitocondrial hasta de 7 cm alrededor de carcinomas escamosos (CE). Se sabe que el riesgo de progresión de las QA a CE está entre el 1,5 y el 15%<sup>44</sup>. Es precisamente en el tratamiento del campo de cancerización donde la TFD puede ofrecer ventajas frente a la crioterapia, que es el tratamiento estándar con el que se compara en los estudios publicados. Sin embargo, hasta ahora no existen trabajos que comparen la TFD con otros tratamientos de campo, como el imiquimod, el 5-fluorouracilo o el diclofenaco. En este sentido, la mayoría de los estudios publicados hasta ahora buscaba una forma objetiva de medir las QA contando las lesiones una a una y comparándolas con las tratadas con crioterapia, pero si esto fuera real cuando tratamos a los pacientes con TFD sería mucho más ventajoso utilizar la crioterapia; es decir, en la práctica habitual los dermatólogos tratamos áreas de daño actínico, no lesiones aisladas, entonces, ¿por qué los estudios continúan analizando las lesiones una a una si no es lo que habitualmente hacemos? La TFD ya ha demostrado ser igual de eficaz que la crioterapia en el tratamiento de lesiones aisladas, es más, en un estudio reciente obtiene peores resultados que la crioterapia en las piernas<sup>27</sup>; ahora es el momento de estudiar el tratamiento del campo de cancerización. Es Babilas, en 2008, el primero en publicar su trabajo en QA con TFD orientado al tratamiento del campo<sup>18</sup>, pero desde entonces sólo hay uno posterior<sup>13</sup>. Si no tratamos el campo de cancerización no podremos evaluar una de las principales ventajas de esta técnica. Ambos estudios adolecen de seguimientos comparativos controlados a largo plazo que verifiquen si tratar el campo con TFD disminuye, respecto a no hacerlo, el riesgo de aparición de nuevas QA y la progresión a CE.

Otro aspecto interesante del manejo del campo de cancerización es la posibilidad de combinar varios trata-

mientos en diferentes momentos del seguimiento del paciente. Así, Shafelburg publica un estudio en 2009 en el que trata secuencialmente a los pacientes con TFD y posteriormente con imiquimod. El tratamiento fue bien tolerado y obtiene unas tasas de curación del 90% de las lesiones frente a un 74% con TFD únicamente ( $p=0,023$ )<sup>45</sup>.

El tratamiento del campo de cancerización es el futuro del tratamiento de las QA, sin embargo, aún faltan estudios sobre el uso y resultado a largo plazo de la TFD y que comparen o combinen la TFD con otros tratamientos del campo.

### Fotodiagnóstico

Consiste en cuantificar y estudiar la fluorescencia roja de las lesiones inflamatorias, preneoplásicas y neoplásicas tras la oclusión con el fotosensibilizante y la iluminación con luz de Wood. Esta fluorescencia roja se debe a la acumulación de protoporfirina IX (PpIX) y se ha relacionado con la capacidad de producir daño en las células, es decir, si existe fluorescencia hay acumulación de PpIX y esas áreas son susceptibles de responder al tratamiento. El MAL tópico se ha mostrado como un fotosensibilizante ideal para el diagnóstico de fluorescencia (DDF), ya que es más lipofílico, atraviesa mejor las membranas celulares, se absorbe en menos tiempo y delimita mejor las lesiones.

Existen varios estudios publicados que trabajan sobre la hipótesis de la fluorescencia y su correlación con la respuesta al tratamiento. Así, Ericson<sup>46</sup> en 2004 utilizó la intensidad de la fluorescencia medida mediante un sistema de *software* para calcular el fotoblanqueamiento de las lesiones tratadas (QA y CBC) con diferentes intensidades y su correlación con los resultados obtenidos. Concluyó que los resultados dependen del fotoblanqueamiento obtenido y que este se alcanza mejor a fluencias bajas ( $30\text{mW/cm}^2$ ).

Wiegell<sup>22</sup> en 2008 publicó un interesante trabajo en el que midió la intensidad de la fluorescencia con sistemas de *software* a través de los píxeles de las fotografías de fluorescencia. Lo utilizó para comparar la fuente de luz LED con la luz del día tras ocluir a los pacientes con MAL durante tres horas. Encontró que la fluorescencia al terminar la exposición a la luz es mucho mayor en los pacientes tratados con LED, pero esta se iguala y disminuye en los dos grupos de pacientes a las 3–5 h. Concluyó que la luz del día es igual de eficaz que la luz LED y es significativamente menos dolorosa. El mismo autor, en un estudio posterior<sup>23</sup>, midió la intensidad de la fluorescencia de nuevo, tratando a los pacientes con luz del día (dosis efectiva  $30\text{J/cm}^2$ ) y MAL en dos concentraciones, al 8 y al 16%. No encontró diferencias en la intensidad de la fluorescencia ni en la respuesta de los dos grupos tratados. De estos dos trabajos se deduce que la intensidad de la fluorescencia es un parámetro lábil y que aún está por interpretar, que no varía según las concentraciones de MAL y que sí lo hace dependiendo del tiempo, la fuente de luz y las características de la epidermis.

Tras la observación de que la intensidad de la fluorescencia es un parámetro lábil, nuestro grupo trató de profundizar en las posibilidades del DDF correlacionando las áreas que

emitían fluorescencia dentro del área tratada con la respuesta en un trabajo que fue publicado en esta revista<sup>28</sup>. Se realizó fotografía de fluorescencia digital antes y después del tratamiento, y se encontró que la diferencia de las áreas de fluorescencia a las tres semanas se correlacionaba con la respuesta al tratamiento. Sin embargo, nos enfrentamos a una gran limitación, que es la ausencia de un sistema de *software* capaz de medir esas áreas. Sin lugar a dudas, hoy en día el papel del DDF no está establecido. Medir intensidades no es claramente objetivo y carecemos de sistemas de *software* específicamente diseñados para ello. Aún son necesarios más trabajos sobre el interesante potencial que puede tener el DDF.

### Coste del tratamiento

La TFD es el tratamiento más caro aisladamente si lo comparamos con el resto<sup>47</sup>, especialmente con la crioterapia, que es el más utilizado habitualmente, pero es igual de coste-efectivo a un año. En un estudio publicado en 2006 se evalúa el coste del tratamiento de pacientes con múltiples QA a lo largo de un año con crioterapia y con TFD, siendo la diferencia al final de este tiempo no significativa (tan sólo una libra más cara la TFD)<sup>48</sup>. Por lo tanto, no es un tratamiento caro como en un principio pueda parecer, especialmente para el tratamiento de pacientes con lesiones múltiples a medio y largo plazo (intenso daño actínico). Otro estudio publicado en 2009<sup>49</sup> avala de nuevo esta observación. Encuentran que la TFD como primer tratamiento, seguido de otros de segunda línea, es la mejor combinación para obtener una respuesta completa (91%), mientras que si siempre se utiliza TFD aumenta la probabilidad de obtener un resultado cosmético excelente (73%). En ambas situaciones la TFD se muestra como una opción coste-efectiva, al mismo nivel que otras opciones de tratamiento.

### Conclusiones

Los primeros años de manejo y desarrollo de la TFD en Dermatología han supuesto un gran avance, pero a su vez han aparecido controversias y nuevos aspectos en los que avanzar en el desarrollo de esta técnica. Parece claro que es un tratamiento preferido por el paciente, con tasas de curación de QA similares a la crioterapia, que obtiene mejores resultados en lesiones no hiperqueratóticas, con un resultado cosmético excelente y es una alternativa coste-efectiva, pero aún no se ha profundizado en otros aspectos como los resultados en el campo de cancerización, pacientes trasplantados, comparación con otros tratamientos y el diagnóstico de fluorescencia. La TFD está empezando su desarrollo y los dermatólogos aún tenemos que seguir trabajando para lograr su perfeccionamiento y mejor conocimiento.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Szeimies RM, Barrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolaevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:258–62.
2. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolaevulinate (Metvix<sup>®</sup>) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatol Treat.* 2003;14:99–106.
3. Pariser DM, Lowe NJ, Stewar DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolaevulinate (Metvix<sup>®</sup>) is effective and safe in the treatment of actinic keratosis: results of a prospective randomized trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:227–32.
4. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, Svanberg K, Wennberg AM. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolaevulinate (Metvix<sup>®</sup>) in actinic keratosis on the face and scalp. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:424–8.
5. Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al. Intra-individual right-left comparison of topical methyl-aminolaevulinate-photodynamic therapy (MAL-PDT) and cryotherapy in subject with actinic keratosis: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol.* 2006;155:1029–36.
6. Moan J, Ma LW, Juzeniene A. Pharmacology of protoporphyrin IX in nude mice after application of ALA and ALA esters. *Int J Cancer.* 2003;103:132–5.
7. Bruijn H, Meijers C, van der Ploeg-van den Heuvel A, Sterenberg HJ, Robinson DJ. Microscopic localization of protoporphyrin IX in normal mouse skin after topical application of 5-aminolaevulinic acid or methyl-aminolaevulinic acid. *J Photochem Photobiol.* 2008;92:91–7.
8. Moloney FJ, Collins P. Randomized, double blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007;157:87–91.
9. Kasche A, Luderschmidt S, Ring J, Hein R. Photodynamic therapy induces less pain in patients treated with methylaminolaevulinate compared to aminolaevulinic acid. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:353–6.
10. Gilaberte Y, Serra-Guillén C, de las Heras ME, Ruiz-Rodríguez R, Fernández-Lorente M, Benvenuto-Andrade C, et al. Terapia fotodinámica en dermatología. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:83–102.
11. Kalisiak M, Rao J. Photodynamic therapy for actinic keratosis. *Dermatol Clin.* 2007;25:15–23.
12. Hauschild A, Popp G, Stockfleth E. Effective photodynamic therapy of actinic keratoses on the head and face with a novel, self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch. *Exp Dermatol.* 2009;18:116–21.
13. Hauschild A, Stockfleth E, Popp G, Borrosch F, Brüning H, Dominicus R, et al. Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase II studies. *Br J Dermatol.* 2009;160:1066–74.
14. Szeimies RM, Stokleft E, Popp G, Borrosch F. Long-term follow-up of photodynamic therapy with a self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: 12 months data. *Br J Dermatol* 2009. En prensa.
15. Armenakas A. Laser mediated photodynamic therapy. *Clin Dermatol.* 2006;24:16–25.
16. Clark C, Bryden A, Dawe R, Moseley H, Ferguson J, Ibbotson SH. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: outcome and comparison of light sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2003;19:134–41.

17. Szeimies RM, Matheson RT, Steven A, Bhatia AC, Frambach Y, Klövekorn W, et al. Topical methylaminolevulinic acid photodynamic therapy using red light emitting diode light for multiple actinic keratosis. *Dermatol Surg.* 2009;35:586–92.
18. Babilas P, Travník R, Werner A, Landthaler M, Szeimies RM. Split-face study using two different light sources for topical PDT of actinic keratosis: non inferiority of the LED system. *J Dtsch Dermatol Gesell.* 2008;6:25–33.
19. Juzeniene A, Juzenas P, Ma LW. Effectiveness of different light sources for 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Lasers Med Sci.* 2004;19:139–49.
20. Babilas P, Knobler R, Hummel S, Gottschaller C, Maisch T, Koller M, et al. Variable pulsed light is less painful than light emitting diodes for topical photodynamic therapy of actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007;157:111–7.
21. Ruiz-Rodríguez R, Sanz-Sánchez T, Córdoba S. Photodynamic photorejuvenation. *Dermatol Surg.* 2002;28:742–4.
22. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2008;158:740–6.
23. Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P, Wulf HC. Photodynamic therapy of actinic keratosis with 8% and 16% methylaminolaevulinic acid and home-based daylight exposure. *Br J Dermatol.* 2009;160:1308–14.
24. Moseley H, Allen JW, Ibbotson S, Lesar A, McNeill A, Camacho-López MA, et al. Ambulatory photodynamic therapy, a new concept in delivering photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2006;154:747–50.
25. Attili SK, Lesar A, McNeill A, Camacho-López M, Moseley H, Ibbotson S, et al. An open pilot study of ambulatory photodynamic therapy using a wearable low-irradiance organic light-emitting diode light source in the treatment of non-melanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2009;161:170–3.
26. Braathen L, Paredes BE, Sakleka O, et al. Short incubation with methylaminolaevulinic acid photodynamic therapy of actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol.* 2008;23:550–5.
27. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifemberger J, Szeimies RM, Verhaeghe E, et al. Multicenter intraindividual randomized trial of topical methylaminolevulinic acid photodynamic therapy vs cryotherapy for multiple actinic keratosis on the extremities. *Br J Dermatol.* 2008;158:994–9.
28. Fernández-Guarino M, Harto A, Sánchez-Ronco M, Pérez-García B, Marquet A, Jaén P. Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional del tratamiento de múltiples queratosis actínicas con metilaminolevulinico y luz roja. *Actas Dermosifiliog.* 2008;99:779–87.
29. Smit S, Piacquadio D, Morhenn V, Atkin D, Fitzpatrick R. Short incubation PDT versus 5-fluorouracil in treating actinic keratosis. *J Drugs Dermatol.* 2003;2:629–35.
30. Ferrándiz C. Update on actinic keratosis in clinical trial experience with imiquimod. *Br J Dermatol.* 2007;157(Suppl 2):32–3.
31. Becker D, Mac Gregor JM, Hushes BR. Guidelines for the management of actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007;156:222–30.
32. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratosis: developed by the Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. *Eur J Dermatol.* 2006;16:599–606.
33. Tierney EP, Eide MJ, Jacobsen G, Ozoq D. Photodynamic therapy for actinic keratoses: survey of patient perceptions of treatment satisfaction and outcomes. *J Cosmet Laser Ther.* 2008;10:81–3.
34. Huerta Brogeras M, Romero Mate A, Nieto Perea O, Borbujo Martínez JM. Complicaciones en la terapia fotodinámica. *Piel.* 2007;22:309–13.
35. Perrett CM, Mc Gregor JM, Warwick J, Karran P, Leigh IM, Proby CM, et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized intrapatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2007;156:320–8.
36. 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.
37. Serra-Guillén C, Hueso L, Nagore E, Vila M, Llombart B, Requena Caballero C, et al. Comparative study between cold air analgesia and supraorbital and supraorbital nerve block for the management of pain during photodynamic therapy of frontotemporal zone. *Br J Dermatol.* 2009;161:353–6.
38. Halldin CB, Paoli J, Sandberg C, Gozalez H, Wennberg AM. Nerve blocks enable adequate pain relief during photodynamic therapy of field cancerization of the forehead and scalp. *Br J Dermatol.* 2009;160:795–800.
39. Dargieva G, Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Binswanger U, et al. A randomized controlled trial of topical photodynamic therapy with methylaminolaevulinic acid in the treatment of actinic keratosis in transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2004;151:196–200.
40. Piaserico S, Belloni Fortina A, Rigotti P, Rossi B, Baldan N, Alaibac M, et al. Topical photodynamic therapy of actinic keratosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007;39:1847–50.
41. De Graaf YG, Kennedy C, Wolterbeek R, Collen AF, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Photodynamic therapy does not prevent cutaneous squamous carcinoma in organ transplant recipients: results of a randomized controlled trial. *J Invest Dermatol.* 2006;126:569–74.
42. Wennberg AM, Stenquist B, Stockfleth E, Keohane S, Lear JT, Jemec G, et al. Photodynamic therapy with methylaminolevulinic acid for prevention of new skin lesions in transplant recipients. *Transplantation.* 2008;86:423–9.
43. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer.* 1953;6:963–8.
44. Vatve M, Ortonne JP, Birch-Marchin, Gupta G. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007;157:21–4.
45. Shaffelburg M. Treatment of actinic keratosis with sequential use of photodynamic therapy and imiquimod. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:35–9.
46. Ericson MB, Sandberg C, Stenquist B, Gudmundson F, Karlsson M, Ros AM, et al. Photodynamic therapy of actinic keratosis at varying fluence rates: assessment of photobleaching, pain and primary clinical outcome. *Br J Dermatol.* 2004;151:1204–12.
47. Neidecker MW, Davis-Ajami ML, Balkrishnan R, Feldman SR. Pharmacoeconomics considerations in treating actinic keratosis. *Pharmacoeconomics.* 2009;27:451–64.
48. Caekelbergh K, Annemans L, Lambert J, Roelandts R. Economic evaluation of methylaminolaevulinic acid photodynamic therapy in the management of actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2006;155:784–90.
49. Muston D, Downs A, Rives V. An economic evaluation of topical treatments for actinic keratosis. *J Dermatol Treat.* 2009;1:1–10.