

Tratamiento de las queratosis actínicas con terapia fotodinámica con luz de día en Argentina

Treatment of actinic keratoses with daylight photodynamic therapy in Argentina

Rocío Marecos¹, Gastón Galimberti¹, Silvina Passardi¹, Ricardo L. Galimberti¹, Antonio Guzmán Fawcett²

¹ Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires

² Profesor invitado al Servicio

Fecha de aceptación: septiembre, 2014

RESUMEN

La terapia fotodinámica (TFD) tradicional es una herramienta atractiva, mínimamente invasiva y aprobada para el tratamiento de las queratosis actínicas (QA), enfermedad de Bowen (EB), ciertos tipos de carcinomas basocelulares (CBC), además de dermatosis inflamatorias, infecciosas y fotoenvejecimiento. En los últimos años en los países nórdicos surgió una nueva forma de TFD tópica sin tiempo de incubación y con activación mediada por la luz solar para el tratamiento de QA y campo de cancerización, con la ventaja de ser indolora a diferencia de la TFD convencional.

OBJETIVOS: presentar nuestra experiencia con la terapia fotodinámica con luz de día (TFDLD) para el tratamiento de las queratosis actínicas de grados I, II y III, localizadas en rostro y cuero cabelludo. Evaluamos el dolor, el eritema inmediatamente luego de la TFDLD y la respuesta terapéutica a las 8 semanas de realizado el tratamiento.

METODOLOGÍA: durante los meses de enero a marzo en la ciudad de Buenos Aires reclutamos 13 pacientes con queratosis actínicas de grados I, II y III ubicadas en cuero cabelludo y rostro. Utilizamos la crema metil amino levulinato 16% (Galderma, Noruega) que fue aplicada en la zona a tratar dentro de las instalaciones del hospital, la misma fue activada por la luz solar tras 2 horas de exposición al aire libre, fuera del hospital. (una plaza, el patio de una casa, balcón de una cafetería, etc.).

RESULTADOS: En 13 pacientes se trataron un total de 342 QA de grados I, II y III. Remitieron clínicamente el 48% de todas las QA tratadas, con un valor de 51% para las de grado I y 47% para las de grado II. Las de grado III presentaron solo remisión parcial. La TFDLD es prácticamente indolora y genera un eritema leve.

DISCUSIÓN: la TFDLD constituye un tratamiento sencillo e indoloro para las queratosis actínicas de distinto grado, aunque presentan mejor respuesta las de grado I y II. Es dependiente del

ABSTRACT

Conventional Photodynamic therapy (PDT) is an attractive treatment minimally invasive and approved for the treatment of actinic keratosis (AK), Bowen's disease (BD), certain types of basal cell carcinomas (BCC). Also for inflammatory dermatoses, infectious dermatoses and photo-aging. In recent years in the Nordic countries emerged a new form of topical PDT without incubation time and activated with sunlight for the treatment of AK and for the cancerization field , with the advantage of being painless, unlike conventionaland quite painful PDT.

OBJECTIVES: To present our experience with daylight photodynamic therapy (DLPDT) for the treatment of facial and scalp AK Grade I, II and III. We evaluated pain, erythema immediately after DLPDT and therapeutic response after 8 weeks.

METHODOLOGY: From January till March, in the city of Buenos Aires recruited 13 AK patients with grade I, II and III located in scalp and face. We use methyl aminolevulinate 16% cream (Galderma, Norway) and applied it to the treated area within the the hospital, it was activated by daylight after 2 hours of exposure

RESULTS: In 13 patients a total of 342 AK grade I, II and III were treated. They responded to treatment In a 48%, 51% for grade I, 47% for grade II. The Grade III showed only partial remission. The DLPDT is virtually painless and a mild erythema.

DISCUSSION: The DLPDT is a simple and painless treatment for AK of varying degrees, better response were seen in AK grades I and II. Response dependents on the weather as it does not show efficacy in cloudy or rainy days. It also depends on the intensity of the ultraviolet radiation of day and patient adherence to directions received by the dermatologist.

CORRESPONDENCIA

Gastón Galimberti ■

Conesa 415 (1426), CABA, Buenos Aires, Argentina.

clima, ya que no muestra eficacia en días nublados o lluviosos, también depende de la intensidad de la radiación ultravioleta del día y de la adherencia del paciente a las indicaciones recibidas por el dermatólogo.

PALABRAS CLAVE: queratosis actínicas, terapia fotodinámica, luz de día.

Introducción

La terapia fotodinámica (TFD) es una herramienta atractiva, mínimamente invasiva, aprobada en varios países para el tratamiento del carcinoma basocelular (CBC) superficial y nodular fino, el carcinoma espinocelular (CEC) *in situ*, queratosis actínicas (QA) y del campo de cancerización con una tasa de curación elevada y un excelente resultado cosmético, pero con factores limitantes: consume tiempo y es muy dolorosa.¹ Se ha propuesto un novedoso tratamiento para las QA y el campo de cancerización con el uso del fotosensibilizante tópico aplicado en la zona a tratar sin tiempo de incubación y su posterior activación con la luz solar o luz del día.^{2,3}

Se entiende por “luz de día” la combinación de la luz solar directa y reflejada durante el día permaneciendo al aire libre, su utilización como fuente de luz en la TFD ha contribuido inmensamente a descomplejizar este procedimiento.⁴

Las QA son muy frecuentes en pacientes mayores, caucásicos, con antecedentes de intensa exposición a la luz ultravioleta (UV) e inmunosuprimidos. Las QA son consideradas lesiones premalignas que eventualmente pueden evolucionar a un CEC invasor y como no podemos predecir el comportamiento biológico que presentarán todas deberían ser tratadas.⁵ El tipo de tratamiento instaurado dependerá del tipo de QA, del tamaño del terreno con fotodano y del estado inmune del paciente. La TFD se ha posicionado entre las opciones terapéuticas de elección con buena respuesta terapéutica.^{6,7}

La TFD convencional con MAL (ácido metil amino levulínato) 16% crema (disponible por Galderma, Noruega) y fuente de luz roja de λ 630 nm (Aktelite[®] CL 128, Galderma) está aprobada para el tratamiento de las QA de grados I, II y III de acuerdo a la clasificación de Olsen *et al.*⁸, las de grado I son solo palpables, las de grado II son palpables y visibles, aunque también puede emplearse para las de grado III que son generalmente placas induradas, hiperqueratósicas, con ulceración y a veces dolor, porque las afina convirtiéndolas en QA de menor grado.⁹

En la TFD convencional los pacientes experimentan mucho dolor durante la iluminación por lo que se requieren calmantes sistémicos, bloqueo anestésico, analgesia

KEYWORDS: Photodynamic therapy (PDT), actinic keratosis, day light.

por aire frío y/o spray de agua fría, en ocasiones obliga a suspender la iluminación. Un factor limitante constituye la oclusión de la crema y el tiempo de incubación de 3 horas que requiere previo a la iluminación.⁷ Además de la organización logística que implica su realización en la práctica privada, se precisa de infraestructura y personal de salud.^{10,11}

La TFDLD con MAL 16% es un procedimiento simplificado que no requiere largas horas de estancia dentro de la clínica y que mejora la tolerabilidad alterando dos aspectos claves de la TFD tradicional: no requiere oclusión ni tiempo de incubación de la crema y utiliza la luz solar del ambiente como fuente lumínica. Prácticamente no genera dolor, esto se debe a que continuamente se van produciendo y activando pequeñas cantidades de Protoporfirina IX (PpIX).¹² En países como Dinamarca, Noruega, Suecia, Italia, Israel y Alemania se ha empleado esta técnica en días soleados o parcialmente soleados, con temperaturas siempre mayores a 10 grados Celsius (°C) que permitan que el paciente permanezca al aire libre ya que a temperaturas corporales muy bajas el metabolismo de la PpIX disminuye y el tratamiento deja de ser efectivo.^{7,13} En países cercanos al Ecuador el tratamiento puede realizarse durante todo el año, en días soleados y parcialmente soleados y con temperaturas razonables que permitan la estancia del paciente al aire libre.⁷

En este artículo presentamos nuestra experiencia con la TFDLD en la ciudad de Buenos Aires ubicada entre los 6-25 metros sobre el nivel del mar, latitud 34° Sur con respecto al Ecuador.

Objetivos

Valorar el dolor que padece el paciente durante el tratamiento, el eritema inmediatamente después de realizada la TFDLD y la respuesta terapéutica a las 8 semanas de tratamiento, que será medida de acuerdo al número de total de QA que fueron tratadas y el número de QA que presentaron remisión clínica completa.

Materiales y métodos

Pacientes: es un estudio descriptivo y prospectivo, se realizó en la ciudad de Buenos Aires durante los meses enero

y febrero (verano en Argentina), como criterio de inclusión: pacientes con QA de distinto grado localizadas en cuero cabelludo y rostro. Como criterio de exclusión hipersensibilidad al aceite de cacahuate, porfiria, fotosensibilidad. Los pacientes debían ser mayores de 18 años, todos firmaron un consentimiento informado.

Situación climática durante las 2 horas de exposición solar: se clasificó el clima en soleado, parcialmente soleado, nublado y lluvioso, estas denominaciones climáticas fueron obtenidos de la página web del Servicio Meteorológico Nacional de la Argentina, así como la temperatura en °C y la intensidad de la radiación UV en la ciudad de Buenos Aires. Los parámetros de Temperatura para llevar a cabo el trabajo en ese día fueron una mínima de 20°C y una máxima de 35°, a manera de evitar la exposición a temperaturas muy altas que podrían ser nocivas a la salud. En cuanto al umbral de dosis de luz efectiva para la TFDLD se estableció un parámetro de 8 joules/cm², esa dosis puede tenerse durante todo el año en la ciudad de Buenos Aires, especialmente en horas del medio día en días de invierno. Se documentó el horario de exposición a la luz solar. En días nublados y de lluvia el tratamiento se posponía hasta la mejoría del clima.

Tratamiento: Las QA localizadas en cuero cabelludo y rostro fueron fotografiadas, enumeradas y clasificadas en grados I, II y III. Luego de la higiene del rostro con solución salina al 0.9% se procedió a la aplicación de filtro solar orgánico FPS 30 en toda la zona a tratar y otras zonas de piel que quedarían expuestas al sol durante el tratamiento, 30 minutos después se efectuó el curetaje superficial del terreno a tratar, se removieron las costras y escamas, se aplicó la crema MAL al 16% con una capa fina de aproximadamente 1 mm de grosor y se dejó al descubierto, sin oclusión. Una vez terminada la aplicación los pacientes dejaban la clínica y eran instruidos a iniciar la exposición solar dentro de los primeros 30 minutos de manera continua durante 2 horas. Al finalizar la exposición los pacientes regresaban a la clínica, se removía la crema con toallas húmedas, se tomaban iconografías, se evaluaban el dolor y el eritema, se daban instrucciones de evitar la exposición solar el resto del día así como la fotoprotección diaria.

Evaluación del eritema y dolor: a través de una escala del 0 al 10, se midió el eritema inmediatamente después de finalizada la exposición solar de 2 horas y a las 48 horas del tratamiento. El dolor fue medido del 0 al 10 por el paciente durante la exposición y durante las primeras 48 horas post exposición solar. 0 se entiende como ausencia del eritema o del dolor y 10 el valor máximo atribuido.

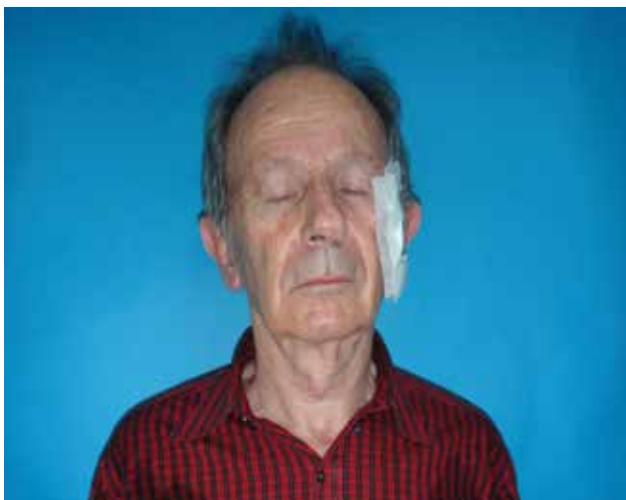
Evaluación de la respuesta terapéutica: Las QA fueron clasificadas como respuesta completa y respuesta parcial en base al total de QA tratadas en cada paciente. Respuesta completa definimos como la remisión clínica de las lesiones y respuesta parcial como disminución del grosor de las mismas. Las que presentaron respuesta parcial fueron re-estadificadas. La evaluación fue realizada a las 8 semanas del tratamiento. Cada paciente contaba con una planilla con sus datos personales y un mapa de la región (cuero cabelludo y/o rostro) a tratar donde constaba el número de lesiones y localización exacta de cada una de ellas.

Resultados

Pacientes: Fueron incluidos en el estudio 13 pacientes, que se reclutaron aleatoriamente través de la consulta diaria de la agenda de oncología cutánea del Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Se realizó durante los meses de enero a marzo del 2014 (verano en la Argentina). Los pacientes presentaban QA de grados I, II y III. Fueron incluidos: 11 hombres (84%) y 2 mujeres (15%). La media de edad fue de 63.5 años (rango 43-85 años). Presentaban fototipo II: 10 pacientes (76%), fototipo III: 2 pacientes (15%), fototipo I: 1 paciente (7%). Todos los pacientes presentaban antecedentes de cáncer de piel. 5 pacientes (38%) realizaron alguna vez TFD tradicional previa con MAL 16% en crema (Metvix® y Aktilite CL 128® λ 630nm, 37 J/cm²). Ninguno de los pacientes presentaba inmunosupresión.

Situación climática y horario de exposición: La temperatura media de los días de tratamiento fue de 26°C (rango 23°-29°C). Con una intensidad de radiación UV moderada a alta durante esos días. El horario de exposición en 9 pacientes (69%) fue de 15:30 a 17:30 horas, los 4 pacientes (30%) restantes se expusieron en un rango de entre 9:30 a 11:30 horas y 17:00 a 19:00 horas. 2 pacientes (15%) realizaron la exposición solar a 29°C, llegaron a la clínica empapados de sudor (ver fotografía 1). 1 paciente (7%) precisó refugiarse en la sombra por 5 minutos a una temperatura de 26°C.

Evaluación del eritema y el dolor: Los pacientes inmediatamente luego del tratamiento presentaron un eritema medio de 6 (rango 4-8) (fotografías 1 y 2), el dolor durante el tratamiento fue en promedio de 4 (rango 0-8). A las 48 horas de tratamiento el eritema presentaba una media de 5.5 (rango 2-10), en cuanto al dolor una media de 1.5 (rango 0-3). Los pacientes refirieron más que dolor una sensación de pequeños pinchazos durante el tratamiento y en las 48 horas posteriores sensación de hormigueo. 6 (46.1%) pacientes presentaron costras y escamas. A la semana ningún paciente presentó eritema ni molestias.



Fotografía 1. Paciente regresa a control para valoración del dolor y eritema tras 2 horas (15:30-17:30 horas a 29°C) de exposición a la luz solar.



Fotografía 2. Previo a tratamiento.



Fotografía 3. Inmediatamente después de la exposición.

Evaluación de la respuesta terapéutica: se trataron un total de 342 QA, de las cuales 109 eran de grado I, 231 de grado II, 2 de grado III, las mismas se localizaban en cuero cabelludo en 8 pacientes (61%) y rostro en 6 pacientes (46%). Los resultados se muestran en la tabla 1. A las 8 semanas de tratamiento se realizó la evaluación de la respuesta terapéutica.

De un total de 342 QA tratadas presentaron respuesta completa o remisión clínica 166 (48%).

De un total de 109 QA de grado I: remitieron 56 QA (51%).

De un total de 231 QA de grado II remitieron 110 (47%).

Ninguna de las 2 QA de grado III tratadas presentaron remisión completa, la remisión fue solo parcial.

Del total de 342 QA presentaron respuesta parcial 18 QA (5%), de las cuales 17 (14%) QA grado II pasaron a grado I, 1 QA (50%) grado III pasó a grado II. 1 QA (0.29%) grado II pasó a ser de grado III en 6 semanas.

157 QA (45%) no presentaron cambios, entre ellas 53 (48%) de grado I, 103 (44%) de grado II, 1 (50%) grado III. (fotografías 2 al 9)



Fotografía 4. Previo a tratamiento.



Fotografía 5. Ocho semanas post tratamiento.

Discusión

En las últimas décadas la TFD se ha posicionado entre las opciones terapéuticas de elección en el tratamiento de las QA, del campo de cancerización, del CEC in situ, de determinados tipos de CBC y ha ampliado su espectro tera-

Tabla 1. Número total de QA desde el inicio del tratamiento y respuesta terapéutica a las 8 semanas.

	NÚMERO DE PACIENTES	NÚMERO TOTAL DE QA	RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL	AUMENTARON GROSOR	SIN CAMBIOS
TOTAL	13	342	166 (48%)	18 (5%)	1 (0.29%)	157 (45%)
Grado I	6	109	56 (51%)	0	0	53 (48%)
Grado II	10	231	110 (47%)	17 (7%)	1 (0.43%)	103 (44%)
Grado III	2	2	0	1 (50%)	0	1 (50%)



Fotografía 6. Previo a tratamiento.



Fotografía 7. Inmediatamente después de la exposición.



Fotografía 8. Previo a tratamiento.



Fotografía 9. Ocho semanas post tratamiento.

péutico que hoy en día incluye dermatosis inflamatorias, infecciosas¹⁵ y anexiales¹⁶, además del fotoenvejecimiento¹⁷ y terapia preventiva de pacientes de difícil manejo: trasplantados¹⁸ y pacientes con síndrome de Gorlin.^{19,4}

Strasswimmer y Grande sugirieron en el año 2006 que la luz ambiental podría activar una reacción fotodinámica, afirmación que fue muy controversial en su momento.^{20,4} Sin embargo con esto se inició un gran camino de investigación para la TFDLD.

La mayoría de los estudios acerca de la TFDLD con MAL 16% crema (Metvix®, Galderma, Noruega) han sido realizados en Europa y Asia, esta es nuestra primera experiencia en Buenos Aires, Argentina.

Del total de las QA tratadas 48% (166 de 342) remitieron completamente, las de grado I remitieron en un 51% (56 de 109), las de grado II en un 47% (110 de 231). De las 2 QA de grado III tratadas ninguna remitió completamente.

Los resultados obtenidos en este trabajo fueron inferiores a los obtenidos por Wiegell et al (8) que es uno de los autores que más trabajos con TFDLD ha publicado, en el que las de grado I remitieron completamente en un 73%, las de grado II en 63% y las de grado III en un 55%. Las QA de grado I presentaron mejor respuesta terapéutica que las de grado II, resultado similar al de la literatura disponible. El 50% QA de grado III presentó solo respuesta parcial consistente en la disminución de grosor de las mismas.

Según Tarstedt et al repetir la TFD luego de 3 meses mejora en un 70% las QA de grado III o gruesas.¹³

En cuanto al eritema que presentaron los pacientes fue leve y cedió a las 48 horas. En cuanto al dolor fue más significativo en los 8 pacientes que nunca antes habían realizado TFD tradicional dando puntuaciones de entre 4-8 en la escala del dolor del 0-10, sin embargo los 5 que ya fueron sometidos a TFD tradicional la definieron como indolora dándole una puntuación de 0 a 3 para la misma

escala. Cabe destacar que la TFD mediada por la luz solar no precisa la infraestructura ni el apoyo logístico que precisa la TFD tradicional.

Wiegell et al. observaron una asociación lineal entre el índice ultravioleta (UVI) y la dosis de luz excitadora de PpIX en 2 horas. de exposición a mediodía (11-13hs), de forma que en días con un UVI superior a 3, los pacientes recibirán más de 8 J/cm² en ese horario, el umbral de dosis de radiación aceptada que promete ser efectiva es de 8 J/cm².⁷

Las condiciones meteorológicas también influyen en el tratamiento, puesto que la dosis de luz de día eficaz podría disminuir aproximadamente un 25% en días parcialmente soleados, 50% en días nublados y 75% en días lluviosos.⁷ La mayoría de los autores recomiendan evitar la TFDLD en días nublados y lluviosos, así como han recomendado un margen de temperatura de entre 10-35°C.⁴

Creemos que este trabajo se ve limitado por el tamaño pequeño de la muestra (13 pacientes con 342 QA) y que se necesitan más estudios aleatorizados que esclarezcan su efectividad. El dermatólogo debe recordar que el campo de cancerización y las QA constituyen una enfermedad crónica y que debe ser tratada y controlada en el tiempo.

La TFD tradicional es un tratamiento protocolizado y dependiente del dermatólogo que la realiza. Esta nueva modalidad mediada por la luz solar pasa a ser dependiente del paciente y de su adherencia a las instrucciones recibidas por el dermatólogo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morton CA. "Photodynamic therapy in Skin Cancer". En Rigel DS. *Cancer of the Skin*, 2nd ed, Elsevier, 2001, 497-507.
2. Wiegell SR, Wulf HC, Szwimies RM, Basset-Seguin N, et al. "Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus". *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. JEADV*, 2011.

3. Braathen LR, Morton CA, Basset-Seguin N, Bissonnette R. "Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus". *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. JEADV* 2012; 26:1063-1066.
4. Perez-Perez L, García Gavín J, Gilaberte Y. "Terapia fotodinámica con luz de día en España: ventajas y limitaciones". *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:663-674.
5. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A. "European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications—actinic keratoses, Bowen's diseases, basal cell carcinoma". *JEADV* 2013; 27:536-544.
6. Marini MA, Marini MG y cols. "Tratamiento no quirúrgicos". *Carcinoma basocelular: Actualización en dermatología. 2ª ed.*, Alfaomega. 2013, 110-117.
7. Wiegell SR, Fabricius S, Heydenreich J, Enk CD, et al. "Weather conditions and daylight-mediated photodynamic therapy: protoporphyrin IX-weighted daylight doses measured in six geographical locations". *Br J Dermatol* 2013; 168:186-191.
8. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C et al. "A doble blind, vehicle-controlled study evaluating masoprolac cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck". *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:738-743.
9. Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M, Stender IM. "Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: a randomized multicentre study". *Br J Dermatol* 2012; 166:1327-1332.
10. Braathen LR. "Daylight Photodynamic Therapy in Private Practica in Switzerland: Gain Without Pain". *Acta Derm Venereol* 2012; 92:585-663.
11. Smits T, Moor ACE. "New aspects in photodynamic therapy of actinic keratoses". *J Photochem Photobiol B* 2009; 96:159-169.
12. Wiegell SR, Heydenreich J, Fabricius S. "Continuous ultra-low-intensity artificial daylight is not as effective as red LED light in photodynamic therapy of multiple actinic keratoses". *Photodermat Photoimmunol Photomed* 2011; 27:280-285.
13. Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P, Wulf HC. "Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolevulinato and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial". *Br J Dermatol* 2009; 160(6):1308-1314.
14. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, et al. "A randomized multicenter study to compare two treatment regimes of topical methyl aminolevulinate (Metvix®)-PDT in actinic keratoses of the face and scalp". *Acta Derm Venereol* 2005; 85:1138-1144.
15. Gilaberte Y, Aspiroz C, Martes MP, et al. "Treatment of refractory fingernail onychomycosis caused by nondermatophyte molds with methylaminolevulinate photodynamic therapy". *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:669-671.
16. Schweiger ES, Riddle CC, Aires DJ. "Treatment of hidradenitis suppurativa by photodynamic therapy with aminolevulinic acid: Preliminary results". *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 381-386.
17. Golberg DJ. "Photodynamic therapy in skin rejuvenation". *Clin Dermatol* 2008; 26:608-613.
18. Hasson A, Navarrete Dechent C, Nicklas C, et al. "Topical photodynamic therapy with methylaminolevulinate for the treatment of actinic keratosis and reduction of photodamage in organ transplant recipients: A case-series of 16 patients". *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78:448-453.
19. Wolfe CM, Green WH, Cognetta AB, et al. "A possible chemopreventive role for photodynamic therapy in Gorlin syndrome: a report of basal cell carcinoma reduction and review of literature". *Australas J Dermatol* 2013; 54:64-68.
20. Strasswimmer J, Grande DJ. "Do pulsed laser produce an effective photodynamic therapy response". *Lasers Surg Med*. 2007; 39:201-202.