

Tratamiento de queratosis actínicas con terapia fotodinámica con luz de día en 66 pacientes en Argentina

Treatment of actinic keratoses with daylight photodynamic therapy in 66 patients in Argentina

Silvina Alejandra Passardi,¹ Gastón Néstor Galimberti² y Ricardo Luis Galimberti³

¹ Médica adscrita, Servicio de Dermatología.

² Médico de planta, Servicio de Dermatología.

³ Jefe del Servicio de Dermatología.

Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de aceptación: diciembre, 2015

RESUMEN

La terapia fotodinámica con luz de día (TFDLD) es una nueva terapéutica prácticamente indolora para el tratamiento de queratosis actínicas (QA) y fotodaño, en la cual no se necesita tiempo de incubación y el sol se utiliza como fuente de luz.

OBJETIVOS: evaluar la efectividad del tratamiento para queratosis actínicas a las 12 semanas, sus reacciones adversas más frecuentes y la satisfacción del paciente frente al tratamiento.

METODOLOGÍA: durante los meses de marzo a junio de 2015, en la ciudad de Buenos Aires, se reclutaron a 66 pacientes con queratosis actínicas de grados I, II y III ubicadas en rostro y cuero cabelludo. Utilizamos la crema metil aminolevulinato 16%, la cual fue aplicada en la zona a tratar luego de la preparación de la piel, la misma fue activada por la luz solar tras dos horas de exposición al aire libre. Se contabilizaron las queratosis actínicas según su tipo y localización, previo al tratamiento y tres meses después.

RESULTADOS: en 66 pacientes se trataron un total de 1573 QA de grados I, II y III. Clínicamente remitió 68% de todas las QA tratadas, la respuesta fue mayor a 82% en las QA grado I, luego las de grado II con 61% y 24% para las de grado III. El eritema, las escamas y las costras fueron leves, y a los siete días habían desaparecido. Los pacientes refirieron escaso o nulo dolor durante el procedimiento.

DISCUSIÓN: la TFDLD constituye un tratamiento sencillo e indoloro para las QA de distinto grado, aunque presentan mejor respuesta las de grados I y II. Esto depende del clima y de la adherencia del paciente a las indicaciones recibidas por el dermatólogo.

PALABRAS CLAVE: fotodaño, metil aminolevulinato, fototerapia.

ABSTRACT

Daylight mediated photodynamic therapy (TFDLD) is a new treatment virtually painless for the treatment of actinic keratosis (AK) and photodamage in which no incubation time is needed and used as a source of light the sun.

OBJECTIVES: to evaluate the effectiveness of treatment for 12 weeks actinic keratosis, the most frequent adverse reactions and patient satisfaction to treatment.

METHODOLOGY: from March till June 2015, in the city of Buenos Aires, recruited 66 patients with actinic keratosis grade I, II and III located on the face and scalp. We use 16% methyl aminolevulinic acid cream that was applied in the treatment area after skin preparation, it was activated by sunlight exposure after two hours outdoors. Actinic keratoses were recorded by type and location prior to treatment and at three months.

RESULTS: in 66 patients a total of 1573 AK grade I, II and III were treated. Clinically they sent 68% of all treated AK, the response was 82% higher in the AK grade I, grade II then 61% and 24% for grade III. Erythema, scales and crusts were mild and seven days were not present. Patients reported little or no pain during the procedure.

DISCUSSION: TFDLD is a simple and painless for AK varying degrees of treatment, although they have the best answer for grade I and II. It is dependent on the weather and the patient's adherence to the indications received by the dermatologist.

KEYWORDS: photodamage, methyl aminolevulinic acid, phototherapy.

CORRESPONDENCIA

Silvina Alejandra Passardi ■ spassardi@hotmail.com

Correo postal: Virrey del Pino 2456, 7° piso, Capital Federal, Teléfono: 0054 011 47841888.

Introducción

La terapia fotodinámica es una modalidad terapéutica no invasiva que incluye la administración de un compuesto fotosensibilizante, el ester metil aminolevulinato (MAL) 16% crema o el 5-ácido aminolevulínico (5-ALA) 20% solución. Al ser aplicados sobre la piel, éstos penetran en las áreas actínicamente dañadas, en células cancerígenas y en las glándulas pilosebáceas.¹⁻³ Estos pro-fármacos serán endógenamente convertidos por la vía de biosíntesis de hemo a protoporfirina IX (PpIX) que tiene una absorción con varios picos dentro del espectro de luz visible, de 410 a 635 nanómetros (nm). En consecuencia, se utilizan distintos tipos de fuentes de luz con diferentes longitudes de onda para activar la PpIX en presencia de oxígeno, logrando de esta forma la apoptosis y la necrosis del tejido diana.^{1,3-5}

La TFD convencional (TFDc) con MAL 16% crema (Metvix®; Laboratorio Galderma, Suiza) se utiliza hace varios años con una alta tasa de respuesta y excelentes resultados cosméticos en los pacientes con fotodaño, queratosis actínicas (QA) grados I y II, carcinomas basocelulares superficiales, nodulares y enfermedad de Bowen.¹⁻⁴ Ésta consiste en la aplicación del fotosensibilizante bajo oclusión durante tres horas antes de la iluminación, con una lámpara de diodo que emite una dosis total de luz roja de 37 J/cm².^{2,3,6} Sin embargo, ésta presenta algunas desventajas, como el dolor durante la iluminación y posterior a ésta, además de la necesidad de infraestructura, lámpara especial y personal de apoyo.^{1,2,4}

La TFDLD se presenta como una nueva terapéutica prácticamente indolora para el tratamiento de QA y fotodaño, en la cual no se necesita tiempo de incubación del MAL y el sol se utiliza como fuente de luz.⁷⁻⁹

La exposición al sol durante 30 minutos no permite al paciente acumular PpIX en las células, porque se produce una continua formación y metabolización de la PpIX, creando un efecto de microtoxicidad constante. En una sesión de tres horas de TFDc, el paciente acumula PpIX, y por esta razón se produce dolor, a diferencia de lo que ocurre con la TFDLD.⁹⁻¹²

La luz del día es la combinación de la luz del sol al aire libre en forma directa y difusa, y dentro del espectro electromagnético la luz visible va de 380 a 780 nm.

La PpIX tiene su pico de absorción más grande en el azul región a 410 nm, con picos de absorción más pequeñas en 505, 540, 580 y 635 nm. Todos los picos de absorción están dentro del espectro de la luz visible, por lo que es útil para activar la PpIX (figura 1).^{10,12}

En este artículo presentamos nuestra experiencia con la TFDLD en la ciudad de Buenos Aires, ubicada entre

los 20 metros sobre el nivel del mar, latitud 34° sur con respecto al ecuador.

Objetivos

Evaluar la efectividad del tratamiento para queratosis actínicas a las 12 semanas, sus reacciones adversas habituales y la satisfacción del paciente frente al tratamiento.

Materiales y métodos

Pacientes: estudio descriptivo y prospectivo, realizado en la ciudad de Buenos Aires durante los meses de marzo a junio de 2014. Se incluyeron pacientes con QA de diferentes grados, localizadas en cuero cabelludo y rostro. Se excluyeron pacientes con hipersensibilidad al aceite de cacahuete, enfermedades con fotosensibilidad, embarazadas y en etapa de lactancia. Menores de 18 años. Todos firmaron un consentimiento informado.

Situación climática: el tratamiento se realizó en días soleados, parcialmente soleados y nublados, los datos se obtuvieron de la página web del Servicio Meteorológico Nacional de Argentina, así como la temperatura en grados Celsius (°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 10° C y una máxima de 35° C, a manera de evitar la exposición a temperaturas que podrían ser nocivas para 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 dos horas todo el año en la ciudad de Buenos Aires.^{9,10,12} Se documentó el horario de exposición a la luz solar.

Tratamiento: las QA de piel cabelluda y rostro se fotografiaron, se marcaron en una gráfica para tener su localización exacta, se numeraron y clasificaron en grados I, II

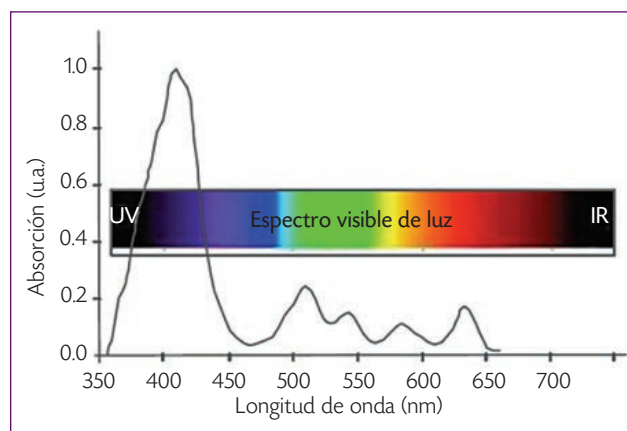


Figura 1. Picos de absorción de la protoporfirina IX en relación con el espectro de luz visible.

y III, según la clasificación de Olsen y colaboradores. Las QA de grado I sólo son palpables, las de grado II son palpables y visibles, y las de grado III son placas induradas, hiperqueratóticas, con ulceración y a veces con dolor.¹³

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 áreas fotoexpuestas, después se efectuó el curetaje superficial de la superficie a tratar, removiendo costras y escamas. Se aplicó una capa fina de la crema MAL al 16% (1 gramo por área), después de esto, los pacientes dejaban la clínica y eran instruidos para iniciar, 30 minutos después, la exposición al sol directo o sombra de manera continua durante dos horas. Al finalizar la exposición, los pacientes se removían la crema con toallas húmedas y se aplicaban protector solar. Se citó a los pacientes 48 horas después, donde se les tomaron fotografías, se evaluó el dolor durante la exposición y posterior, el eritema, costras y pústulas. Concurrieron nuevamente a los siete días, al mes y a los tres meses para nuevos controles (tabla 1).

Evaluación del eritema y del dolor: mediante una escala de 0 a 10 se midieron el eritema y el dolor 48 horas después del tratamiento. El dolor lo midió el paciente durante la exposición y durante las 48 horas posteriores. Se entiende 0 como ausencia del eritema o del dolor, y 10 el valor máximo atribuido.

Evaluación de la respuesta terapéutica: las QA se clasificaron como respuesta completa y respuesta parcial con base en el total de QA tratadas en cada paciente. Definimos como respuesta completa a la remisión clínica de las lesiones, y respuesta parcial a la disminución del grosor de las mismas. Las que presentaron respuesta parcial fueron recategorizadas. La evaluación se realizó 12 semanas después del tratamiento. Cada paciente contaba con una planilla con sus datos personales y una gráfica de la región (cuero ca-

belludo y/o rostro) a tratar donde constaba el número, grado de las QA y la localización exacta de cada una de ellas.

Evaluación de la respuesta por el paciente: se consultó a los pacientes si se encontraban muy satisfechos, satisfechos o inconformes con el tratamiento y si lo volverían a realizar.

Resultados

Pacientes: en el estudio se incluyeron 66 pacientes que se reclutaron aleatoriamente a 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 marzo a junio de 2014. Los pacientes presentaban QA de grados I, II y III. Se compuso por 56 hombres (85%) y 10 mujeres (15%). La media de edad fue de 63.5 años (rango 43-85 años). Presentaban fototipo I: 14 pacientes (21%), fototipo II: 50 pacientes (76%) y fototipo III: dos pacientes (3%). De éstos, 55 refirieron antecedentes de cáncer de piel (83%). Previamente, nueve pacientes habían realizado alguna vez TFD convencional (14%). Ninguno de los pacientes presentaba inmunosupresión.

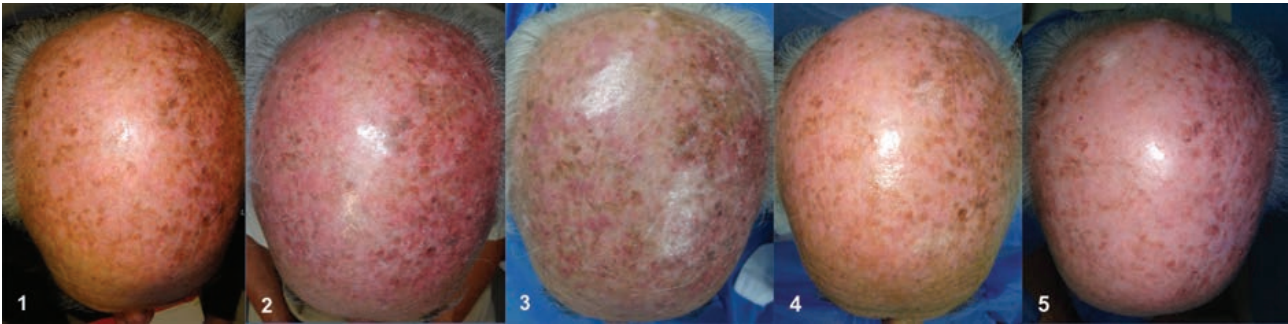
Situación climática: la temperatura media de los días de tratamiento fue de 24° C (rango 14-35° C). Con una intensidad de radiación UV moderada a alta. El horario de exposición en 45 pacientes (68%) fue de 15 a 17 horas, en 11 pacientes (17%) fue de 16 a 18 horas y los 10 (15%) restantes se expusieron en un rango de 12 a 15 horas. Los pacientes que realizaron el tratamiento a altas temperaturas refirieron, como es lógico, que presentaron calor excesivo y volvieron empapados en sudor.

Evaluación del eritema y el dolor: en las 48 horas posteriores al tratamiento, los pacientes presentaron un eritema medio de 4 (rango 1-8), el dolor durante el tratamiento fue en promedio de 1.3 (rango 0-8). Asimismo, refirieron que más que dolor, tuvieron una sensación de pequeños piquetes durante el tratamiento y en las 48 horas posteriores sensación de hormigueo. Presentaron costras y escamas 47 (71%) de ellos. Los pacientes con fototipo I fueron los que presentaron mayor dolor, eritema y costras. Una semana después ningún paciente tenía eritema, costras ni molestias (foto 1).

Evaluación de la respuesta terapéutica: se trataron un total de 1 573 QA, de las cuales 775 eran de grado I, 657 de grado II, 141 de grado III, las mismas se localizaban en cuero cabelludo en 36 pacientes (55%) y rostro en 30 casos (45%). Los resultados se muestran en la tabla 2. Doce semanas después del tratamiento se realizó la evaluación de la respuesta terapéutica. De un total de 1 573 QA tratadas, 1 069 (68%) presentaron respuesta completa o remisión clínica. De 775 QA grado I, remitieron 635 (82%), las de grado II, de 657 remitieron 401 (61%) y las de grado III, de 141 remitieron 34 (24%) (fotos 2, 3 y 4).

Tabla 1. Protocolo de tratamiento con terapia fotodinámica con luz de día

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON TFDLD
1. Aplicar protector solar químico en todas las áreas expuestas
2. Luego de 15 minutos, preparar la piel con cureta, microdermoabrasión y/o láser
3. Aplicar 1 gramo aproximadamente de MAL en área a tratar
4. Después de 30 minutos de aplicado el MAL, el paciente debe exponerse a la luz natural durante dos horas
5. Retirar el fotosensibilizante
6. Aplicar protector solar durante 48 horas
7. Aplicar crema hidratante



Fotografía 1. Evolución clínica. (1) Previo al tratamiento; (2) Inmediatamente post tratamiento; (3) 48 horas post tratamiento; (4) 7 días post tratamiento; (5) 3 meses post tratamiento.

Tabla 2. Número total de QA desde el inicio del tratamiento y respuesta terapéutica a las 12 semanas

	CANTIDAD DE PACIENTES	CANTIDAD TOTAL DE QA	RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL	SIN CAMBIOS
Grado I	57	775	635 (82%)	0	140 (18%)
Grado II	55	657	401 (61%)	177 (27%)	79 (12%)
Grado III	27	141	34 (24%)	63 (45%)	44 (31%)
Total	66	1573	1069 (68%)	240 (15%)	263 (17%)



Fotografía 2. (1) Previo al tratamiento; (2) 3 meses post tratamiento.



Fotografía 3. (1) Previo al tratamiento; (2) 3 meses post tratamiento.



Fotografía 4. (1) Previo al tratamiento; (2) 3 meses post tratamiento.

Presentaron respuesta parcial 240 QA (15%) de un total de 1 573, de las cuales 177 (27%) grado II pasaron a grado I, y de 63 (45%) grado III, 41 pasaron a grado II y 22 a grado I. Asimismo, 263 QA (17%) no presentaron cambios: 140 (18%) de grado I, 79 (12%) de grado II y 44 (31%) de grado III.

Evaluación de la respuesta por el paciente: de estos 66 pacientes, 45 (68%) dijeron estar muy satisfechos con el tratamiento, 19 (29%) estuvieron satisfechos y 2 (3%) in-

conformes. Si fuera el caso, todos volverían a realizar el tratamiento. Los dos pacientes que se encontraban inconformes realizaron el tratamiento en verano en un día caluroso, por lo que comentaron que volverían a realizar TFDLD en invierno.

Discusión

La reciente introducción de la TFDLD ha constituido una importante novedad en la terapéutica dermatológica, puesto que es un tratamiento efectivo para las áreas con múltiples QA y fotodaño, con una remisión completa de 68% de las QA tratadas y una remisión parcial de 15% en nuestra revisión. Diferentes autores mencionan remisión completa de 70 a 89% de las lesiones.^{10,14-16}

Para obtener mejores resultados es importante que no haya escamas y costras al momento de aplicar el producto, esto se puede lograr indicando al paciente utilizar, en días previos al tratamiento, cremas con urea, ácido salicílico o retinoico. El día del tratamiento las costras y escamas que aún permanecen se retiran con cureta, láser o microdermoabrasión, para permitir un ingreso correcto del MAL.^{9,17,18} Además, no se deben utilizar protectores solares inorgánicos ya que no permiten que la luz visible active la PpIX.^{7,10}

Este procedimiento presenta varias ventajas frente a otros tratamientos de campo: se puede realizar en grandes áreas en una sola sesión con excelentes resultados estéticos y prácticamente es indoloro. Los pacientes se recuperan rápidamente luego del tratamiento porque presentan menos reacciones adversas, como eritema, pústulas y costras. Además no necesita aparatología.^{7,10}

El clima es una limitante para el tratamiento, ya que se sugiere que en días lluviosos no se realice, pues a mayor disminución de la luz visible menor es el efecto obtenido. En Latinoamérica la dosis de luz eficaz se obtiene durante todo el año, pero hay zonas, como en el norte de Europa, donde sólo se puede realizar en los meses de verano.^{12,19} Otra dificultad es que se trata de un procedimiento que depende del paciente y de su adherencia a las instrucciones recibidas por el médico tratante durante las dos horas de exposición.

Es necesario implementar más estudios aleatorios que esclarezcan la eficacia, la dosis de luz necesaria, la cantidad adecuada de producto para la realización de TFDLD en el tratamiento de QA, así como el campo de cancerización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braathen, L., Szeimies, R., Basset-Seguín, N., Bissonnette, R. et al, "Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus", *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56: 125-143.
2. Morton, C., Szeimies, R., Sidoroff, A. y Braathen, L., "European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma", *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2013, 27: 536-544.
3. Calzavara-Pinton, Venturini M., "Fototerapia y fotoquimioterapia", en Giannetti, A. y Galimberti, R., *Tratado de dermatología*, Roma, Ed. Piccin, 2012, 2583-2587.
4. Morton, C., McKenna, K. y Rhodes, L., "Guidelines for topical photodynamic therapy: update", *Br J Dermatol*, 2008, 159: 1245-1266.
5. Gilaberte, Y. et al, "Terapia fotodinámica en dermatología", *Actas Dermosifiliogr*, 2006, 97: 83-102.
6. Truchuelo, M. et al, "Effectiveness of photodynamic therapy in Bowen's disease: an observational and descriptive study in 51 lesions", *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2012, 26: 868-874.
7. Marecos, R., Galimberti, G., Passardi, S., Galimberti, R. y Guzmán Fawcett, A., "Tratamiento de las queratosis actínicas con terapia fotodinámica con luz de día en Argentina", *DCMQ*, 2014, 12 (4): 231-236.
8. Wiegell, S.R., Haedersdal, M., Eriksen, P. y Wulf, H.C., "Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home based daylight exposure: a double blinded randomized clinical trial", *Br J Dermatol*, 2009, 160: 1308-1314.
9. Wiegell, S.R. et al, "Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology", *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2012, 26: 673-679.
10. Pérez-Pérez, L., García Gavin, J. et al, "Terapia fotodinámica con luz de día en España: ventajas y limitaciones", *Actas Dermosifiliogr*, 2014, 105: 663-674.
11. Wiegell, S.R., Fabricius, S., Gniadecka, M. y Stender, I.M., "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.
12. Grinblat, B.M. et al, "Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis in São Paulo, Brazil", *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2015, 31(1): 54-56.
13. Olsen, E.A. et al, "A double blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck", *J Am Acad Dermatol*, 1991, 24: 738-743.
14. Rubel, D.M. et al, "Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial", *Br J Dermatol*, 2014, 171 (5): 1164-1171.
15. Braathen, L.R., "Daylight photodynamic therapy in private practice in Switzerland: gain without pain", *Acta Derm Venerol*, 2012, 92: 585-663.
16. Lacour, J.P. et al, "Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomized, investigator-blinded, controlled, phase 3 study throughout Europe", en prensa, *J EADV*, 2015.
17. Togsverd-Bo, K., "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 (2): 467-474.
18. Lim, H.K., Jeong, K.H., Kim, N.I. y Shin, M.K., "Non ablative fractional laser as tool to facilitate skin penetration of 5-aminolaevulinic acid with minimal skin disruption: a preliminary study", *Br J Dermatol*, 2014, 170: 1336-1340.
19. Wiegell, S.R. 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.