UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

# TERAPIA FOTODINÁMICA EN QUERATOSIS ACTÍNICAS Y NUEVAS INDICACIONES

Director: Dr. Pedro Jaén Olasolo

Codirector: Dr. Antonio Harto Castaño

TESIS DOCTORAL

MONTSERRAT FERNÁNDEZ GUARINO

MADRID 2009

**AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar me gustaría agradecer al Dr. Jaén, director de esta tesis, y al Dr. Harto, codirector, su apoyo incondicional desde el inicio de este proyecto, así como su confianza y dedicación.

También me gustaría agradecer su apoyo y colaboración:

A la Dra. Pérez por el interés en este trabajo, por ser una referencia y por su ayuda inestimable e incodicional para perfeccionarlo.

A la Dra Sánchez-Ronco, profesora del Departamento de Ciencias Sanitarias y Médico-Sociales de la Facultad de Medicina de Alcalá de Henares, por su amistad y su ayuda desinteresada en la realización del estudio estadístico de esta tesis.

A todo el personal y a todos los colegas con los que he compartido mis años de residencia en el Servicio de Dermatología del hospital Ramón y Cajal de Madrid, que además de compañeros han sido apoyo y amigos a lo largo de este tiempo.

Y finalmente, a mi familia y a mis amigos, por lo que significan en mi vida y por estar siempre a mi lado.

## ABREVIATURAS

**AA:** Alopecia areata.

**ALA:** ácido 5 aminolevulínico.

**CE**: Carcinoma espinocelular.

**CB:** Carcinoma basocelular.

**DF:** Diagnóstico de fluorescencia

**EB:** Enfermedad de Bowen.

**EHH:** Enfermedad de Hailey-Hailey

**5-FU**: 5-Fluorouracilo.

**FS:** Fotosensibilizante.

**G- CSF:** factor estimulante de colonias granulocíticas.

**HS:** Hidradenitis supurativa

**IL:** interleucina

**LEA:** Liquen escleroso y atrófica.

**LCCT:** Linfoma cutáneo de células T.

**LCDC:** Lupus cutáneo discoide crónico.

**LCP:** Láser de colorante pulsado.

**LIP:** Luz intensa pulsada.

**MAL:** metilaminolevulinato.

**MFP:** Mucinosis folicular primaria.

**MHC**: Complejo mayor de histocompatibilidad.

**MPP:** metaloproteinasas.

**NL:** Necrobiosis lipoídica

**PASD:** Poroqueratosis actínica superficial diseminada.

**PLC:** Pitiriasis liquenoide crónica.

**PpIX:** Protoporfirina IX.

**QA:** Queratosis actínicas.

**SPL:** Síndrome de Pápillon-Lefevre.

**TFD:** Terapia fotodinámica.

**TNF:** factor de necrosis tumoral.

**VV:** Verrugas vulgares.

# INDICE


| | Pág. |
|---|---|
| I. INTRODUCCIÓN | 7 |
| 1. Antecedentes históricos | 8 |
| 2. Mecanismo de acción | 10 |
| 2.1. Fotosensibilizantes | 10 |
| 2.2.Fuentes de luz | 17 |
| 2.3. Diagnóstico de fluorescencia | 18 |
| 2.4. Mecanismo de destrucción tisular | 19 |
| 3. Indicaciones | 24 |
| 3.1 Aprobadas | 24 |
| 3.2. En desarrollo | 36 |
| II. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 68 |
| III.MATERIAL Y MÉTODOS | 71 |
| 1. Pacientes | 71 |
| 2. Valoración clínica y proceso de tratamiento | 77 |
| 3. Evaluación de la respuesta | 85 |
| 4. Evaluación de la fluorescencia | 94 |
| 5. Análisis estadístico | 96 |
| IV. RESULTADOS | 100 |
| 1. Queratosis actínicas | 101 |
| 2. Otras indicaciones | 110 |

V. DISCUSIÓN 141

1. Resultados del tratamiento y la evaluación de la fluorescencia en las queratosis actínicas 142

2. Resultados de la Terapia Fotodinámica en nuevas indicaciones 152

VI. CONCLUSIONES 180

VII. RESUMEN 182

VIII. ABSTRACT 186

IX. BIBLIOGRAFÍA 191

# INTRODUCCIÓN

## 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El uso de sustancias fotosensibilizantes y exposición solar posterior para el tratamiento de enfermedades dermatológicas data del antiguo Egipto y la antigua Grecia. Estas civilizaciones utilizaban psoralenos contenidos en plantas para el tratamiento de dermatosis como psoriasis o vitíligo[1]. Este concepto, generalmente conocido como fotoquimioterapia es aplicable a la fototerapia PUVA, a la fotoquimioterapia extracorpórea ( fotoféresis) y a la terapia fotodinámica ( TFD).

El término “fotodinámico” fue acuñado por Tappeiner en 1904 para describir reacciones biológicas mediadas por un fotosensiblizante en las que se producía un consumo de oxígeno[2]. En este sentido, la TFD es una modalidad de tratamiento que comprende la administración de un fotosensibilizante que se acumula en las células diana seguido de la irradiación de la lesión con una fuente de luz adecuada en presencia de oxígeno. La combinación de tres elementos inicialemente no tóxicos, oxígeno, luz y fotosensibilizante, es la responsable de la destrucción tisular de la TFD.

La era de la aplicación clínica de la TFD comenzó en 1900 con Raab[3]. Este autor observó la rápida destrucción de cultivos de *Paramecium caudatum* tras exposición solar en presencia de naranja de acridina. Posteriormente Von Tappeiner y Jesionek publicaron el uso de eosina tópica y luz visible para el tratamiento de tumores cutáneos, condilomas lata ( condilomas planos) y lupus vulgaris[4].

La capacidad de las porfirinas de localizarse en tejidos tumorales fue publicada por Policard[5] (1924), Auler y Banzer[6] ( 1942) y Figge, Weiland y Manganiello[7] (1948). Estos autores describen la característica fluorescencia rosa tras la administración de hematoporfirina en tejido neoplásico, embrionario y traumatizado al iluminar con una luz de Wood.

El uso en creciente expansión de la TFD se basa en los trabajos pioneros de Dougherty y colaboradores[8], quienes presentan en 1978 estudios de la aplicación de esta novedosa técnica para el tratamiento de cáncer cutáneo y otras neoplásias. Desde entonces, la TFD ha ganado un creciente interés en la medicina, puesto que representa una herramienta en desarrollo para el tratamiento de tumores de pulmón, esófago, colon, peritoneo, pleura, tracto genitourinario, ojo y piel. Los extensos trabajos de investigación han culminado en la aprobación de la TFD para el tratamiento de determinados tumores en países como Canada, Japón, Francia, Noruega, Alemania y Estados Unidos[9]. Recientes investigaciones han demostrado además su aplicación con éxito en otras indicaciones no oncológicas como arterioesclerosis[10], enfermedades infecciosas[11] y artritis reumatoide[12].

La accesibilidad de la piel a la exposición a una fuente de luz ha llevado al uso de la TFD en dermatología. Múltiples dermatosis cancerosas y precancerosas, sobre todo queratosis actínicas y epiteliomas basocelulares han mostrado buena respuesta al

tratamiento con TFD. Estudios actuales tratan de evaluar su eficacia en otras dermatosis tumorales, inflamatorias e infecciosas.

## 2. MECANISMO DE ACCIÓN

La TFD consiste en la administración de un fotosensibilizante, el cual se acumula selectivamente en determinadas células, de forma que al ser iluminados en presencia de oxígeno y con una luz de adecuada longitud de onda y en dosis suficiente, se produce como resultado la fotooxidación de materiales biológicos y la consecuente muerte celular.

### 2.1. FOTOSENSIBILIZANTES

Las características que debe reunir un fotosensibilizante ( FS) para la efectividad del tratamiento fotodinámico son:

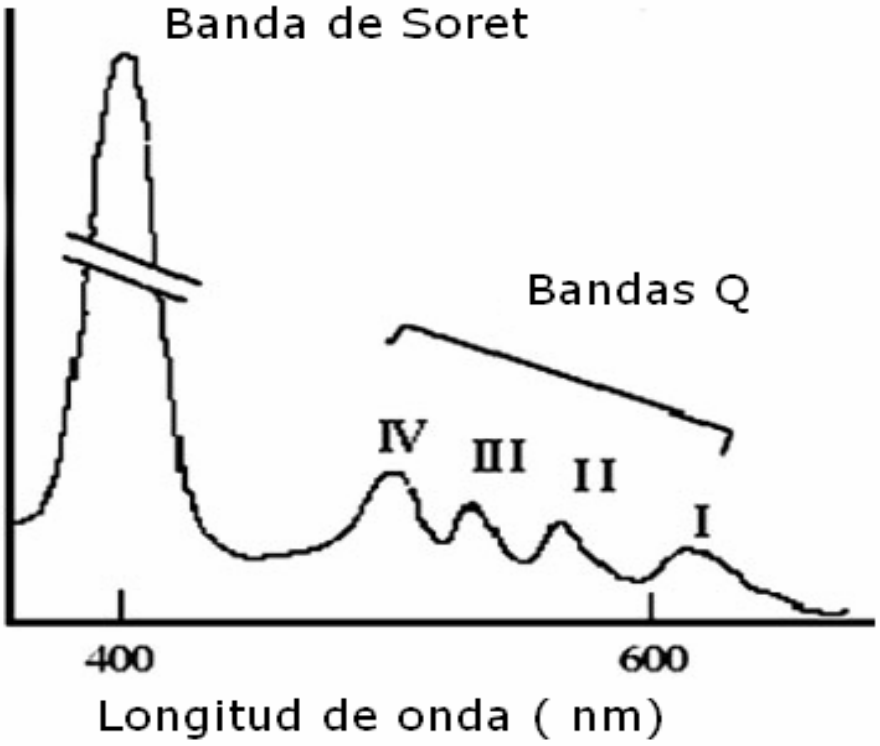
1. Selectividad por el téjido o células a tratar.
2. Distribución homogénea en el tejido diana.
3. Lipofilia para difundir a través de las membranas biológicas.
4. Tiempo breve entre su administración y la acumulación en los tejidos a tratar.
5. Vida media corta y eliminación más rápida de los tejidos normales.
6. Activación a longitudes de onda con penetración óptima en el tejido a tratar.
7. Alto rendimiento en la producción de radicales de oxígeno.
8. Escasa toxicidad en la oscuridad.

**TABLA I. FOTOSENSIBILIZANTES Y PRECURSORES MÁS UTILIZADOS EN TFD CLÍNICA Y EXPERIMENTAL[13].**

---

1. PORFIRINAS
    a. Derivados de porfirinas:
        i. Derivado de la hematoporfirina.
        ii. Dihematoporfirin éste/éter.
        iii. Porfímero sódico.
    b. Precursores de porfirinas:
        i. Ácido delta-aminolevulínico ( ALA).
        ii. Ácido metilaminolevulínico ( MAL).
2. PHALOCIANINAS
3. PORFICENOS
4. CLORINAS
5. FEOFORBIDES
6. OTROS: Fluoresceina, Antracenos, Tetraciclinas, Furocumarinas, Purpurinas, Fenotiazinas, Rosa de Bengala, Azul, verde o violeta de metileno, Verding, Hipocrelina, Hipericina.

**FIGURA 1. ESPECTRO DE ABSORCIÓN DE LA PROTOPORFIRINA IX ( PpXI)[15]**



Se han utilizado diversos FS tanto in vitro como in vivo en TFD. En la Tabla I se resumen los más empleados[13].

El espectro de absorción de las porfirinas tiene un pico máximo en la banda de Soret ( 360-400 nm) y otros picos menores en la banda Q, entre 500 y 630 nm. En concreto el espectro de absorción de la protoporfirina IX (PpIX) *in vivo* tiene bandas a 408 nm, 510 nm, 543 nm, 583 nm y 633 nm[14] ( representado en la figura 1) El primero proporciona la mayor inactivación celular, mientras que si precisamos una mayor penetración tisular, debemos utilizar el último, aunque sea menos potente. A mayor longitud de onda se obtiene mayor penetración, aunque nos alejemos del pico máximo de la PpIX, conseguimos penetraciones significativas a partir de 600nm ( aproximadamente 5 mm)[15].

Los FS tópicos son los más utilizados en dermatología en los últimos años. Ofrecen la ventaja de disminuir el riesgo de fototoxicidad al minimizar el área expuesta y mayor sencillez de administración. Incluyen el ALA y el MAL ( presursor del ALA).

Para entender la transformación de ALA en PpIX hay que seguir la vía de la síntesis del grupo hemo. El ALA es el primer compuesto intermedio de la síntesis de las porfirinas, se forma en el interior de la mitocondria a partir de glicina y succinil-CoA mediante la enzima ALA-sintetasa. Ésta enzima se sitúa en la membrana mitocondrial interna y es el principal regulador de la vía. Una vez formado el ALA éste difunde de la mitocondria al citoplasma, donde tras varios pasos

enzimáticos, se transforma en coproporfirinógeno III, el cual entra de nuevo en la mitocondria. Allí, tras sucesivas reacciones enzimáticas, se transforma en PpIX, que con la incorporación de un ión ferroso por la enzima ferroquelasa, se transforma en el grupo hemo[16]. La figura 2 muestra un esquema de la síntesis del grupo hemo.

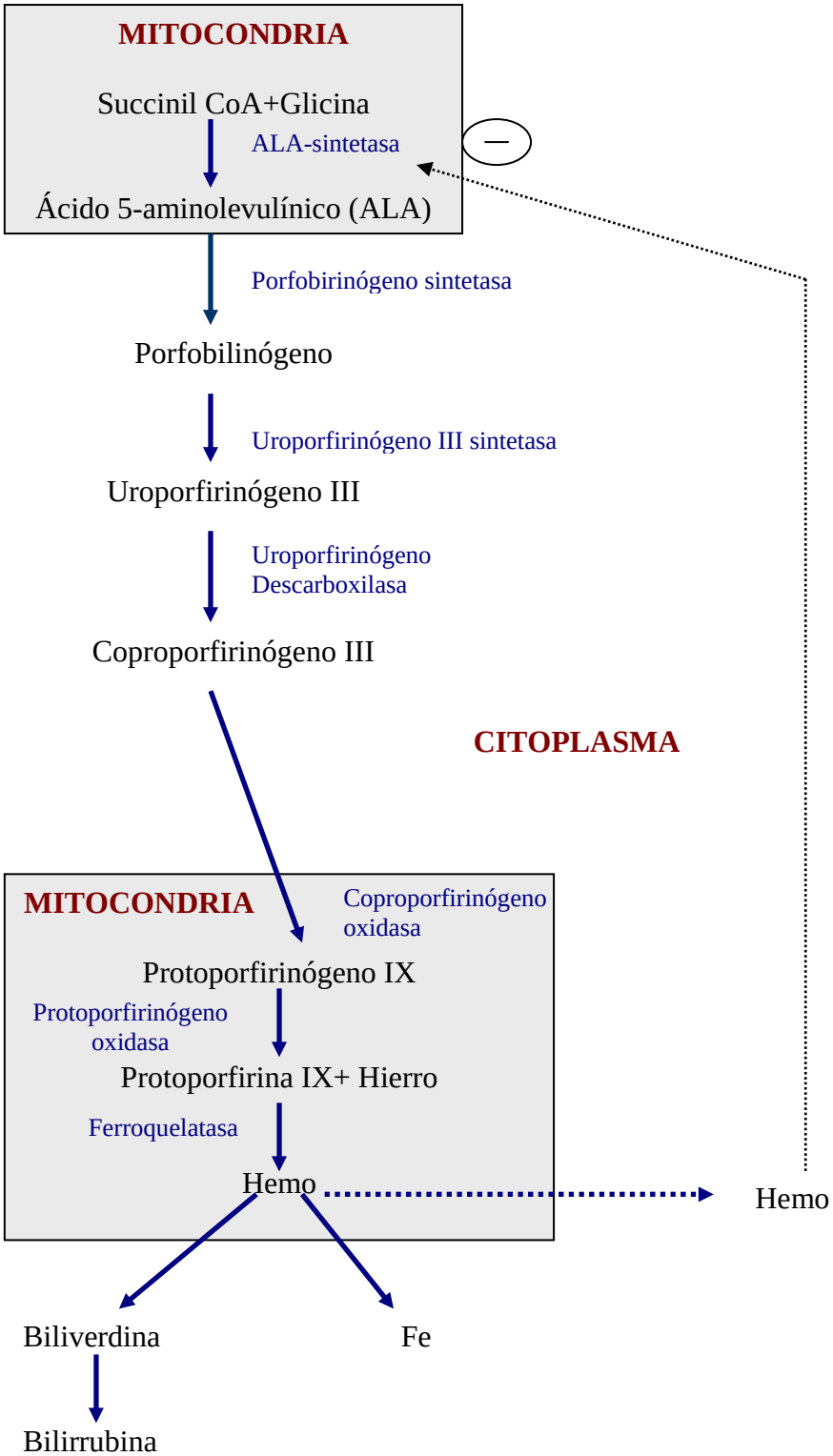
La vía de la síntesis del hemo está regulada por la disponibilidad de sustrato y por un sistema de retroalimentación negativo, que inhibe a la enzima ALA-sintetasa directamente. Si se administra ALA de forma exógena este control es rebasado, y entonces se produce una superproducción de porfirinas, particularmente de PpIX, ya que ninguna de las enzimas de la sintesis del hemo esta limitada, salvo la actividad de la ferroquelatasa[16]. De esta forma las células desarrollarán fluorescencia debida al acúmulo de PpIX convirtiéndose en células fotosensibilizadas.

El ALA se capta por transporte activo a través de las membranas celulares, sin embargo, el ALA es una molécula hidrofílica y atraviesa pobremente las membranas celulares. Para alcanzar niveles relevantes de PpIX intracelular se requiere su administración a altas concentraciones ( 20%) y mantener largo tiempo de aplicación antes de iluminar ( de 4 a 8 horas)[17]. Estas limitaciones llevaron a desarrollar un derivado del ALA, en concreto un éster metílico, el MAL, mucho más lipofílico y con mayor penetración tisular en menos tiempo ( 3 horas). Esto permite una localización tumoral más selectiva y un mayor rendimiento fotodinámico. En cuanto a su

mecanismo de acción , se sabe que parte del MAL se hidroliza en ALA, pero también el MAL se incorpora directamente a la ruta de las porfirinas[2].

Para que la TFD con ALA o MAL sea efectiva es preciso que éstos penetren dentro de las células diana y que se acumule en ellas PpIX. La penetración es retardada por el grosor del estrato córneo. El curetaje, los peelings químicos, o el pretratamiento con acetona puede ayudar a los precursores a alcanzar la profundidad adecuada dentro de la piel, lo que aumenta la efectividad de la TFD. La existencia de un daño actínico extenso, abrasiones de la piel o inflamación aumentan la absorción percutanea. El tiempo de aplicación varía según los protocolos entre 1 y hasta 14 horas, aunque tiempos tan prolongados no parecen necesarios[18].

**FIGURA 2. VÍA DE LA SÍNTESIS DEL HEMO[16]**




**NOTA.** Los pasos de síntesis se representan con flechas continuas y los procesos reguladores de inhibición con discontinuas.

## 2.2. FUENTES DE LUZ.

La fuente de luz utilizada en TFD viene determinada por el espectro de excitación del FS, la capacidad de penetración de luz emitida en los tejidos y la potencia. La fuente de lus ideal para TFD en dermatología debería cumplir los siguientes requisitos:

1. Emitir en una longitud de onda que sea absorbida por el FS y capaz de penetrar en la piel para alcanzar su diana.
2. Tener adecuada fluencia y duración para que tenga lugar la reacción fotodinámica.
3. Causar mínima molestia y eritema. No producir costras ni púrpura y permitir una recuperación rápida del daño tisular causado.
4. Poder administrarse en poco tiempo.

### - Penetración de la luz en los tejidos

La penetración de la luz a través de los tejidos depende de las características del mismo y de la longitud de onda de la luz utilizada. En general, la penetración de una fuente de luz es de 1-2 mm para 400-500 nm, de 5 mm para 630 y de 10 mm para 700-850 nm. La mayoría de las investigaciones se han centrado en el rango azul ( 400nm) que se sitúa en el pico máximo de absorción de las porfirinas y en la luz roja ( 630 nm), que aunque tiene un pico menor, es capaz de penetrar más profundamente en los tejidos[19].

### - Dosimetría de la luz.

Asumiendo que existe una adecuada cantidad de oxígeno en los tejidos, la dosis de TFD es el producto de la concentración local de PpIX y la fluencia de la fuente luminosa, el resultado de multiplicar la potencia de la fuente de luz por el tiempo ( J/cm2).

**- Fuentes de luz.**

Para realizar TFD en dermatología se utilizan tanto fuentes de luz no coherentes como láseres. Las luces no coherentes permiten tratar áreas más amplias y ser más baratas que los láseres. Las más utilizadas son la luz azul, roja y la luz intensa pulsada. Los láseres permiten seleccioenar con exactitud la ongitud de onda del FS, maximizando la penetración en los tejidos, ya que tiene menor dispersión que las luces no coherentes. Además tienen una mayor irradiancia, lo que permite acortar los tiempos de tratamiento[17,19,20].

Los escasos estudios comparativos entre distintas fuentes de luz, no muestran ventajas de la ultilización de láseres frente a luces no coherentes[20,21].

## 2.3. DIAGNÓSTICO DE FLUORESCENCIA.

Consiste en la detección de la fluorescencia roja emitida por la PpIX tras ser iluminada una lesión cutánea con luz de Wood ( 370-400 nm), a la que previamente se ha aplicado durante unas horas un FS como el ALA o el MAL[22].

El diagnóstico de fluorescencia ( DF) se viene utilizando desde hace tiempo en diferentes especialidades de la medicina. En concreto

, en dermatología, no hace más de 10 años de su inicio, por lo que aún está en desarrollo.

El MAL tiene un importante papel en el DF gracias a su selectividad por el tejido neoplásico o inflamatorio ( es más selectivo que el ALA)[23,24]. Una mayor fluorescencia se correlaciona a nivel histológico con una mayor cantidad de ppIX[24] . La iluminación con una fuente de luz adecuada, produce la disminución de la ppIX, y por tanto la de la fluorescencia de las lesiones tratadas. Este fenómeno se dernomina " fotoblanqueamiento". El potencial del diagnóstico por fluorescencia aún se desconoce, no sólo en la delimitación de las lesiones, sino también en su relación con la posible eficacia del tratamiento. Una mayor acumulación de ppIX, es decir, una mayor fluorescencia pretratamiento, implica una mayor potencialidad de daño tisular. La aparición de fotoblanquamiento tras la sesión de TFD, indica el consumo de la ppIX, por tanto, la producción de un daño tisular. Sin embargo, el encontrar una lesión que no emita fluorescencia, no implica ausencia de respuesta al tratamiento ( por ejemplo, las verrugas virales).

Existen el el mercado dos sistemas fotográficos ( Clear-Stone® y Dya-Derm®) que permiten realizar fotografía de fluorescencia. Mediante unos sistemans de flashes ultravioletas acoplados a una cámara digital podemos realizar DF fotográfico y recopilar las imágenes antes, durante o después de la iluminación[25].

## 2.4. MECANISMO DE DESTRUCCIÓN TISULAR.

La eficacia de la TFD se basa en la conjunción de la muerte celular directa, el daño vascular, la inflamación y la respuesta inmunitaria del huesped. A continuación se analizan a distintos niveles el mecanismo de acción de la TFD.

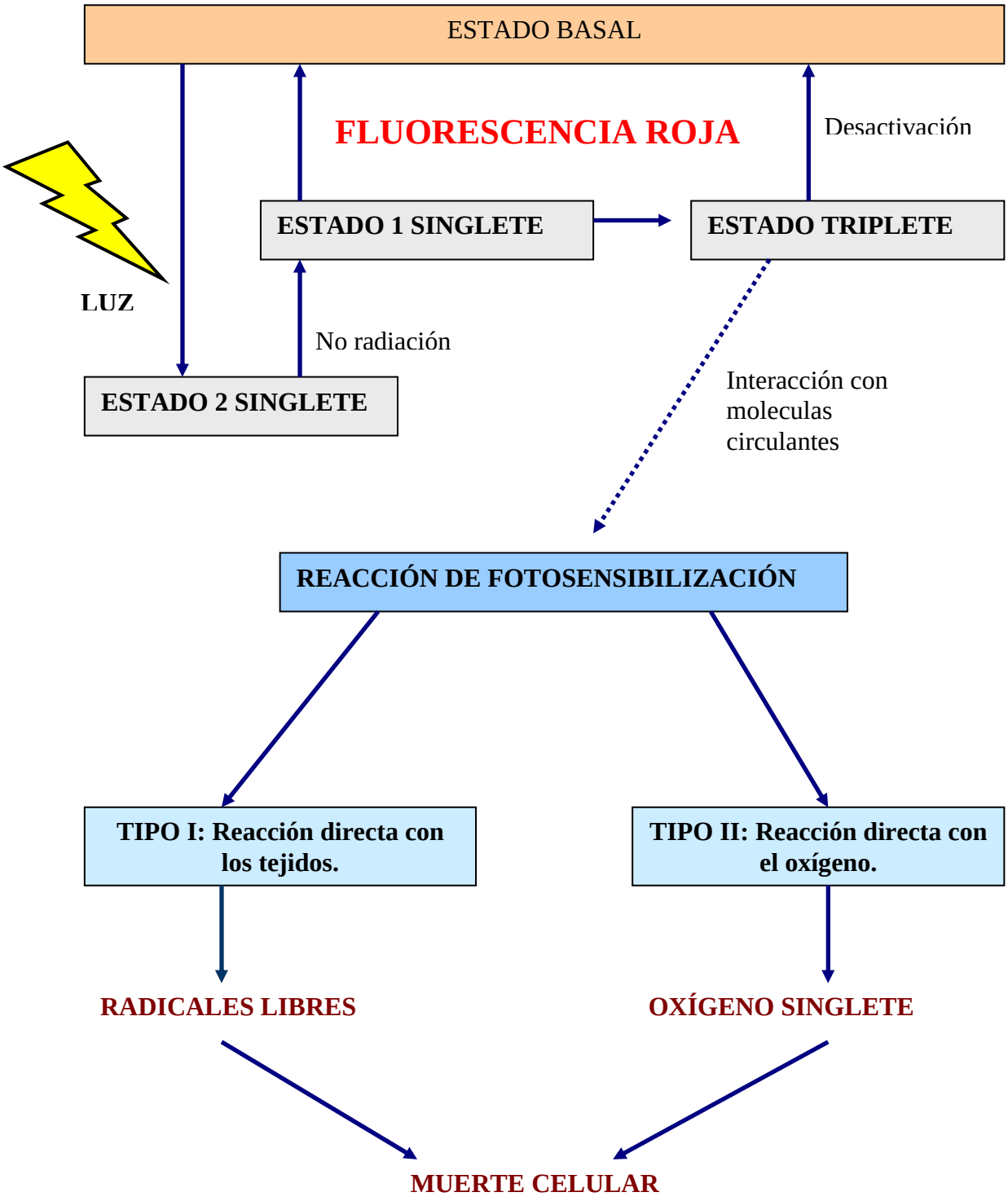
**- Fotoquímica.**

La acción fotodinámica se representa en la figura 3. Tras la absorción de la luz el FS es transformado desde su estado base aun estado electrónicamente excitado, pero inestable y de vida media muy corta ( $10^{-6}$ a $10^{-9}$ segundos). El FS excitado tiende a ceder el exceso de energía, bien volviendo a su estado basal yliberándola en forma de fluorescencia o bien, mediante entrecruzamiento de sistemas pasa a estado triplete. El estado triplete interacciona con las moléculas circulantes dando lugar a dos tipos de reacción foto-oxidativa:

1. Tipo I: por transferencia de electrones, originando radicales libres de oxígeno ( peróxidos, anión superóxido y radicales hidroxilo.
2. Tipo II: por transferencia de energía al oxígeno, dando lugar a oxígeno singlete y el retorno del FS a su estado basal.

Ambas reacciones ocurren de forma simultánea y en competición, aunque parece que que el oxígeno singlete es el mayor responsable del daño producido por la TFD[26].

**FIGURA 3. DIAGRAMA DE ACCIÓN DE UN FOTOSENSIBILIZANTE**



**- Daño directo: Dianas celulares.**

Cuando administramos ALA o MAL, la producción exógena en exceso de PpIX se concentra en la mitocondria, que es donde produce los daños primarios. Así, se ha observado, que el daño inicial se produce en la mitocondria de las células tumorales y endoteliales de la microvasculatura del tumor[27]. En cuanto a la forma de inducción de la muerte celular de los FS que se localizan en la mitocondria es la apoptosis[28].

El daño nuclear no parece ser un mecanismo importante de la citotoxicidad de la TFD. De ello, se deduce que la TFD tiene un bajo potencial de inducir mutaciones o carcinogénesis[29]. Es más, estudios en animales han demostrado que la realización periódica de TFD con ALA o MAL, previene la aparición de queratosis actínicas ( QA), carcinomas espinocelulares ( CE) y carcinomas basocelulares ( CB) inducidos por la exposición crónica a radiación ultravioleta[30].

**- Efectos indirectos.**

- Regulación de la angiogénesis:

La vasculatura parece ser la diana más crítica del fotodaño indirecto.Como resultado del daño directo inducido por la TFD se produce hipoxia de la lesión tratada y deprivación de nutrientes. En el caso de la TFD con ALA, se produceun éstasis sanguíneo en el tumor durante e inmediatamente después del tratamiento[31]. Tras la sesión de TFD con ecografía doppler se demuestra una crítica disminución del flujo sanguíneo, que periste hasta 24 horas[32].

- Regulación de la matriz extracelular:

Se ha obervado que la TFD influye en las proteínas que regulan la matriz extracelular. En concreto aumenta la expresión y activación de metaloproteinasas (MPP) y disminuye la de sus inhibidores. Esto puede contribuir por un lado a frenar la proliferación tumoral y por otro al excelente resultado cosmético de la TFD[33].

- Efecto inmunológico:

La TFD libera potentes mediadores de la inflamación, como reactantes de fase aguda, sustancias vasoactivas, peroxidasas, proteinasas, componentes del complemento, factores de crecimiento y otros inmunoreguladores[34]. Así se ha demostrado la producción de interleucinas ( IL) 6, 1$\beta$ y2, factor de necrosis tumoral $\alpha$ ( TNF- $\alpha$) y factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) con fotosensibilizantes porfirínicos[35]. Estas señales inflamatorias inican un reclutamiento de neutrófilos, los cuales al liberar radicales libres de oxígeno y enzimas lisosomales inducen daño en las células y en los vasos. Posteriormente se produce la llegada de mastocitos, que junto con los neutrófilos forman la respuesta inmune no-específica. Más tarde acuden los macrófagos y los monocítos, que procesan antígenos específicos del tumor los presentan el el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II ( MHC II). Esto permite el reconocimiento de epítopos específicos tumorales por los linfocitos CD4, lo que genera la producción de linfocitos T citotóxicos específicos frente al tumor[36]. Todo esto genera una respuesta inmune

específica frente al tumor, con memoria inmunológica, lo que representa una ventaja frente a otras terapias tumorales como la radioterapia, quimioterapia o cirugía.

## 3. INDICACIONES

### 3.1. APROBADAS

#### - Queratosis actínicas.

Las queratosis actínicas ( QA) son una de las patologías más comunes en la práctica clínica y son las lesiones precancerosa más frecuentes en dermatología. La prevalencia exacta varía según las zonas, pero se estima entorno a un 10% en la tercera década y asciende a un 80% en la séptima década. Son más frecuentes en fototipos claros con antecedentes de exposición solar intensa. Los pacientes que han recibido el trasplante de un órgano sólido o sometidos a inmunosupresión crónica tienen mayor riesgo de presentar QA.

Su diagnóstico en la práctica habitual es clínico. Se manifiestan como máculo-pápulas eritematosas con escamas o costras en su superficie. Su larga evolución , de meses o años y su localización, en zonas fotoexpuestas ( dorso de manos, cara, cuero cabelludo alopécico) facilitan el diagnóstico. Su estudio histológico revela displasia de los queratinocitos basales[37].

La razón de tratar las QA es su capacidad de transformarse en carcinomas escamosos, que se estima entorno a un 8% de los casos[38]. Debido a la incapacidad de predecir qué lesiones progresaran

a invasoras muchos autores consideran que se deben tratar todas las QA. El tratamiento habitual es la crioterapia, sin embargo cuando son múltiples es más cómodo el uso de imiquimod tópico o TFD. La principal desventaja de la TFD en QA frente a otras modalidades de tratamiento es el mayor coste, en tiempo y dinero,y el dolor durante las sesiones, que en ocasiones persiste hasta 24 horas después. Su principal ventaja es el excelente resultado cosmético, que permite tratar múltiples lesiones a la vez y que obtiene tasas de curación similares, sino superiores, a los tratamientos ya establecidos.

Se ha empleado el término de área de cancerificación o campo de cancerificación, para describir las zonas con alto riesgo de desarrollar QA o carcinomas epidermoides[39]. En dichas áreas se han encontrado mutaciones en el gen p53, p16 o en el ras, lo que predispone adesarrollar determinadas neoplasias[40]. Este área de cancerificación aparece en zonas fotoexpuestas de pacientes con fototipos claros que se han expuesto de forma crónica al sol y han desarrollado múltiples QA. Estos pacientes suelen ser tratados con crioterapia o con curetaje para lesiones puntuales, pero suelen desarrollar periódicamente más lesiones cercanas a las zonas tratadas previamente. Para este área de cancerificación la TFD proporciona la ventaja de permitir tratar grandes extensiones de piel y zonas predispuestas a desarrollar un carcinoma epidermoide. Esta es la forma en la que nosotros aplicamos este tratamiento, por eso, como describiremos más adelante en este trabajo, no hablamos de

lesiones aisladas, sino de áreas tratadas y la disminución porcentual de las lesiones dentro de ese área.

El procedimiento de tratar las QA con TFD es sencillo. Se prepara la zona a tratar, limpiándola con suero o acetona y cureteándo las lesiones más gruesas. Posteriormente se aplica MAL en la zona a tratar y se ocluye con un apósito opaco, para que la luz visible no incative el FS. Después se procede a la iluminación del área con una luz roja ( 630 nm). Tras la oclusión y antes de la iluminación se puede efectuar DF mediante fotografía digital. Como ya se ha comentado, el DF mejora el diagnóstico clínico, y permite detectar QA subclínicas, que responderan también al tratamiento[22-25]. En las siguientes 48 horas la zona tratada se debe proteger de la luz visible, ya que al persistir el MAL podría dar lugar a una reacción fototóxica.

La tabla II resume los estudios previos publicados de tratamiento de múltiples QA con MAL y luz roja[39-43]. Todos ellos son prospectivos, aleatorizados, observacionales y multicéntricos.

- Estudios comparados con placebo:

La eficacia, el resultado cosmético y la satisfacción de los pacientes ha sido evaluada en dos estudios con MAL-PDT[40,41]. Se encuentran mayores tasas de aclaramiento en los pacientes tratados con TFD comparado con placebo ( 89% versus 38%, $P<0.001$). El resultado cosmético fue excelente para un 91% de los pacientes y para el 97% según el investigador. La satisfacción de los pacientes

fue alta, y de los 32 que ya habían recibido un tratamiento para sus QA, el 72% preferían la TFD.

- Estudios sobre el régimen de tratamiento:

La superioridad de dos sesiones de TFD frente a una sola ha sido establecida en un estudio prospectivo llevado a cabo en 2005 llevado a cabo en 211 pacientes con 413 lesiones de QA del cuero cabelludo[42]. Lastasas de aclaramiento a los 3 meses fueron similares para lesiones finas, pero cuando las lesiones eran más gruesas, la ventaja de dos sesiones frente a una sola se acentuaba ( 84% frente a un 70%). No se detectaron efectos adversos importantes, salvo la sensación de quemazón típica al recibir la sesión. Los autores concluyen que las sesiones repetidas son más eficaces cuando las QA son más hiperqueratósicas.

- Estudios comparados con crioterapia:

Tres estudios aleatorizados, abiertos y controlados comparan TFD con MAL con crioterapia. En uno de ellos[39] seleccionaron 202 pacientes con 732 QA del cuero cabelludo. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos, comparando una sesión de TFD con dos ciclos de enfriamiento con nitrógeno líquido. A pesar de comparar con una sola sesión de TFD los resultados de aclaramiento a los 3 meses son similares ( 80 y 82% con TFD y crioterapia respectivamente).

En un estudio comparativo derecha-izquierda intrasujeto en 119 pacientes, se compara una sesión de TFD con un doble ciclo de enfriamiento con nitrógeno líquido[43]. Evalúa a los pacientes a los 3 y

a los 6 meses. A los 3 meses el 21% de los pacientes tratados con crioterapia requirieron una nueva sesión, frente a un 10% de los tratados con TFD. A los 3 meses las tasas de aclaramiento fueron de un 83% para las lesiones tratadas con una sola sesión de TFD frente a un 72% con doble ciclo de crioterapia. El resultado cosmético fue evaluado a los 6 meses como excelente por un 77% de los pacientes que recibieron TFD frente al 50% de los que recibieron crioterapia.

En otro estudio compararon el régimen habitual de TFD para QA ( dos sesiones) en 88 pacientes con 360 lesiones, con un solo ciclo de crioterapia en 89 pacientes con 421 lesiones y con placebo en 23 pacientes con 74 lesiones[40]. A los tres meses las tasas globales de aclaramiento de las lesiones fueron significativamente mayores para la TFD que para la crioterapia o el placebo ( 91% versus 68% y 30%, P<0.001). Los resultados fueron especialmente buenos en las lesiones no hiperqueratósicas ( 96% frente a 63% con crioterapia) , especialmente en la cara ( 95% frente a un 70% con crioterapia). El resultado cosmético fue evaluado por el investigador como excelente en el 83% de los pacientes tratados con TFD, frente a un 51% de los que recibieron crioterapia ( P<0.001). El principal efecto secundario asociado con la TFD fue el dolor durante las sesiones.

No existen estudios en la literatura revisada que comparen TFD con MAL y luz roja, con otros de los tratamientos usados habitualmente en la práctica clínica habitual, como son el imiquimod tópico o el 5-fluorouraci lo (5-FU) tópico. Tampoco existen estudios

que comparen ALA con imiquimod, sí existen dos que lo compararon con el 5-FU. Una única sesión de TFD con ALA fue tan eficaz como la aplicación de 5-FU tópico en lesiones de QA del dorso de las manos, aunque la comodidad del tratamiento y tolerancia fue mejor en el grupo tratado con TFD[44]. Smits y cols[45] investigaron la eficacia de una hora de aplicación de ALA e irradiación con luz azul ó láser de colorante pulsado (LCP) y lo compararon con los resultados del F-FU tópico. Se trató a los pacientes dos veces a intervalos de 30 días y se les evaluó al mes de tratamiento. La respuesta de las lesiones individuales fue del 79%, 80% y 60% con 5-FU, luz azul y LCP, respectivamente. Por tanto, parece que el 5-FU y la TFD con luz azul y ALA 1 hora obtienen respuestas similares.

**TABLA II. ESTUDIOS PUBLICADOS DE TRATAMIENTO DE MÚLTIPLES QUERATOSIS ACTÍNICAS CON METILAMINOLEVULINATO Y LUZ ROJA[39-43].**

| ESTUDIO | DISEÑO | NÚMERO DE PACIENTES* | NÚMERO DE TRATAMIENTOS | PERIODO DE SEGUIMIENTO | RESULTADOS |
|---|---|---|---|---|---|
| Szeimies 2002 | TFD vs Crioterapia | 102 | 1 | 3 meses | RC 69% de las lesiones<br>Mejor respuesta cosmética con TFD |
| Freeman 2003 | TFD vs crioterapia vs placebo | 88 | 2 | 3 meses | RC: 91% de las lesiones<br>Mejor respuesta cosmética con TFD |
| Pariser 2003 | TFD vs Placebo | 42 | 2 | 3 meses | RC 89% de las lesiones |
| Tarstedt 2005 | TFD | 106 | 1 vs 2 | 3 meses | RC 81% en una sesión<br>RC 87% en dos sesiones |
| Morton 2006 | TFD vs Crioterapia | 119 | 2 | 6 meses | RC 86% de las lesiones |

NOTA:*Número de pacientes a los que se les aplica TFD. RC: respuesta completa.

**- Carcinoma basocelular**

El carcinoma basocelular ( CB) es la lesión maligna más frecuente en el ser humano. Las localizaciones más frecuentes para el CB nodular son la cabeza y el cuello, mientras que el CB superficial aparece localizado con mayor frecuencia en el tronco y en las extremidades. Los tratamientos más habituales para el CB superficial son la excisión quirúrgica, la crioterapia con nitrógeno líquido, el curetaje más electrocoagulación o el imiquimod tópico. En el caso del CB nodular localizado en la cara o de gran tamaño puede requerir cirugía más compleja asociada a mayor morbilidad y desfiguración.

Recientemente, en 2005, se ha aprobado en Europa el empleo de la TFD con MAL para el tratamiento del CB superficial y nodular. Su uso puede ser especialmente útil en pacientes con contraindicaciones para la cirugía, pacientes con múltiples lesiones, en localizaciones donde sea importante el resultado cosmético o como tratamiento adyuvante para la cirugía convencional o la cirugía de Mohs. Se recomienda la realización de dos sesiones de TFD separadas una semana, aunque en ocasiones pueden ser necesarias más sesiones, especialmente en los nodulares, donde la penetración del MAL y de la luz está más limitada por el grosor de la lesión.

Kennedy y Potier fueron unos de los primeros en usar la TFD con ALA al 20% tópico más luz roja en 1990. Obtuvieron un 79% de respuestas en 300 CB superficiales[46,47]. Basset-Seron y colaboradores, comparan la TFD frente a crioterapia, con porcentajes de curación similares y muy altos

(97% versus 95%)[48]. Rhodes y colaboradores compararon la eficacia de la TFD con MAL frente a la cirugía en el tratamiento del CB nodular. Las tasas de respuesta fueron del 98% en los tratados mediante cirugía frente al 91% de los tratados con TFD[49]. La TFD con MAL proporciona una media de curación del 80% en los CB superficiales después de dos sesiones con un periodo de seguimiento de 24 a 35 meses[38,48,49].

En el CB nodular, existen dos trabajos que comparan la TFD con MAL respecto a la TFD con una crema placebo. En los dos trabajos, los porcentajes de curación son superiores en el grupo tratado con MAL ( 73 y 80%) frente al grupo placebo ( 21% y 51%).

**- Enfermedad de Bowen.**

La enfermedad de Bowen ( EB) es un carcinoma escamoso intraepidérmico. Se manifiesta como una lesión solitaria de localización preferentemente en áreas fotoexpuestas. En la exploración se presenta como una placa eritematodescamativa de límites netos y crecimiento lento, poco infiltrada a la palpación y en ocasiones con formación de costras. El estudio histológico muestra una acantosis epidérmica con presencia de queratinocitos atípicos, con alteración de la morfología normal, ausencia de maduración y mitosis que afectan a todo el espesor de la epidermis.

La EB es la última indicación aprobada para ser tratada con TFD[38].Las principales opciones de tratamiento de la EB incluyen la crioterapia, el curetaje, la escisión quirúrgica, la radioterapia local, el 5-fluorouracilo tópico, láseres ablativos y la TFD. El nivel de evidencia

científica de la TFD es comparable a cualquiera de las opciones terapeúticas disponibles y supera al 5-fluoruracilo y al láser. En las últimas guías de la Asociación Británica de Dermatólogos se considera una opción entre buena y muy buena, a tener en cuenta especialmente en lesiones múltiples, grandes o situadas en zonas de mala cicatrización, puesto que la prinicipal ventaja que ofrece es un resultado cosmético excelente[50]. No recomiendan su uso en el área perianal por la falta de estudios en esta localización.

Los estudios realizados hasta ahora en la EB con TFD se resumen en la tabla III[51-65].

La penetración profunda del FS tópico no es necesaria porque la EB es intraepidérmica, pero debe abordarse con precaución, ya que puede haber focos invasores menos suceptibles de TFD. El ALA/MAL se suele dejar en contacto durante 3-6 horas bajo oclusión. Se suelen aplicar dos sesiones separadas una semana o quince días. De forma global se obtienen tasas de curación entre el 90 y el 100% con dos sesiones, con unas tasas de recurrencia a los 12 meses entre el 0 y el 11%. El láser y la luz no coherente son efectivos en el tratamiento de la EB, sin existir estudios que comparen ambas fuentes de luz.

Los efectos adversos son el dolor durante el tratamiento, edema, eritema, formación de costras e hipo/hiperpigmentaciones. Todos ellos curan por sí mismos.

El seguimiento de la lesión cada 3-6 meses es obligado por la posibilidad de invasión profunda en algún foco y la recurrencia.

**TABLA III. ENFERMEDAD DE BOWEN TRATADA CON TFD**[46-65]

| AUTOR /AÑO | LUZ | FS[1] | NÚM[2] | FLUENCIA ( J/cm2) | RESPUESTA | OTRAS OBSERVACIONES |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Svanberg 94 | Láser 630 nm | δ-ALA | 10 | 60 | 9/10 RC | No recurre en 6-14 meses |
| Cairnduff 94 | Láser 630 nm | 5-ALA | 36 | 125-150 | 35/36 RC | 3 casos recaen en 18 meses ( éxito global del 89%) |
| Morton 96 | 630 nm | 5-ALA | 20 | 125 | 20/20 RC a los 12 meses<br>75% curan con una sesión<br>25% curan con 2 sesiones | -La probabilidad de curación en una sóla sesión es mayor con PDT que con crioterapia<br>- 2/20 con crioterapia ulceración ( no con PDT) |
| Stables 97 | Luz visible | ALA | 3 | 100 | RC en todos ( 2 sesiones) | -Trata lesiones de gran tamaño que no responden a tratamiento habitual |
| Stables 98 | Proyector diapositivas | ALA | 77 | 100 | 73/77 RC alos 12 meses<br>71/77 RC a los 24 meses | |
| Varma 98 | Luz roja | ALA | 38 | 30 | 95% RC en 2 sesiones | 12 meses sin recurrencia |
| Morton 00 | Roja 630 nm<br>Verde 540 nm | ALA | 32<br>29 | 125<br>62.5 | 30/32 RC ( 94%)<br>21/29 RC ( 72%) | 2 recurrencias a los 12 meses ( curación global del 88%)<br>7 recurrencias a los 12 meses ( curación global del 48%) |
| Morton 01 | 630 nm | δ-ALA | 40 | ___ | -Lesiones de tamaño > 2 cm de diámetro<br>-35/40 ( 88%) RC en 1-3 sesiones | -PDT de primera elección en Bowen de gran tamaño<br>-Tasa de curación (88%) igual a CBC superficial del mismo tamaño |
| Varma 01 | 640 nm | 5-ALA | 88 | 105 | 88% RC | - A los 12 meses 69% RC |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Wong 01 | 630 nm | ALA | 4 | 250 | 3/4 RC ( seguimiento hasta los 16 meses) | -Todas son formas digitales ( para evitar la cirugía) |
| Dijistra 01 | 400nm | ALA | 1 | 10-20 | 90-100% | -Trata una EB que afecta a más del 50% de la superificie del cuero cabelludo |
| Salim 03 | 630 nm | ALA | 40 | 100 | - 88% RC, a los 12 meses 82% RC<br>- 2 tratamientos separados 6 semanas | - Compara con 5-Fluorouracilo 4 semanas, 2 tratamientos separados 6 semanas: 67% RC y a los 12 meses 48% ( superioridad de la PDT) |
| Dragrieva 04 | Luz visible | ALA | 4 | 75 | - 2/4 RC a las 48 semanas<br>- 1/4 recurrencia a las 48semanas<br>- 1/4 recurrencia a las 12 semanas | - Estudio realizado en pacientes transplantados |
| Britton 05 | LCP 585 nm | ALA | 17 | | - 14/17 ( 82%) curación al año | - Demuestra que el LCP es una fuente de luz eficaz para el tratamiento de la EB ( parámetros: 7 mm, 10 J/ cm2) |
| Bapista 06 | 630 nm | ALA | 13 | 100 | - RC: 84.6%<br>- RI: 15% | - Numero medio de sesiones para curación de 3.2<br>- Media de seguimeinto 38 meses |
| Morton 06 | Luz roja | MAL | 96 | 75 | - RC 80% a los 12 meses | - Compara con crioterapia (n= 82, RC 67% a los 12 meses) y 5 fluorouracilo (n=30, RC 69% a los 12 meses)<br>- Resultado cosmético bueno o excelente en 94% de los pacientes tratados con PDT ( 66% con crioterapia y 76% con 5 fluorouracilo) |

NOTA: 1.FS: Fotosensibilizante;2: Número de localizaciones.

## 3.2. INDICACIONES EN DESARROLLO.

La tabla IV resume las dermatosis no aprobadas en las que se ha ensayado la TFD.

### - Patología tumoral.

- Linfoma cutáneo de células T ( LCCT).

El LCCT es una neoplasia de linfocitos T cooperadores CD4+ que afecta inicialmente a la piel y, después de un lapso variable, puede extenderse a médula ósea, linfocitos sanguíneos, ganglios linfáticos y diversos órganos internos. Las manifestaciones cutáneas típicas generalmente evolucionan a través de varios años de forma indolente en diversos estadíos; mancha, placa y finalmente el estadío tumoral. Su frecuencia de presentación es de aproximadamente 0.3 casos por 100.000 habitantes por año, siendo en más del 80% mayores de 45 años. [66]

La población celular está conformada por linfocitos T CD4+ que producen citocinas que son capaces de desencadenar reacciones inmunológicas que explican la progresión de la enfermedad[67].

En los pacientes que presentan lesiones localizadas, en forma de placa o tumor, lo ideal es aplicar tratamiento tópico y realizar seguimiento, ya que el curso del LCCT es lento y poco agresivo. Hay múltiples opciones de tratamiento en esta situación: corticoides tópicos, mostaza nitrogenada tópica, PUVA, radioterapia, escisión , láser $CO_2$[67] y en algunos casos, se puede añadir la TFD.

Boenhcke demuestra, usando varios fotosensibilizantes y aplicando luz roja, que el FS es captado mayoritariamente por los linfocitos de la

placa y que éstos se inactivan al aplicar la luz[68,69]. Orestein encuentra que las células malignas de las placas de LCCT tienen una mayor capacidad de transformar ALA en PpIX que los linfocitos de sangre periférica[70]. Se ha sugerido que la mayor susceptibilidad de los linfocitos malignos al FS se debe a que los linfocitos activados expresan más cantidad de CD71 ( receptor de transferrina) y por ello son capaces de captar más hierro y por tanto producir más PpIX[71]. Las placas de LCCT muestran fluorescencia que se localiza selectivamente en las áreas afectas.

Hasta el momento hay varias pequeñas series de pacientes con LCCT tratados con TFD ( tabla V)[72-79]. Todos ellos usan longitudes de onda largas ( luz roja o luz visible) para conseguir penetrar hasta la dermis profunda. De los estudios que hay hasta ahora, se puede concluir que beneficia a la mayoría, pero no a todos. Se obtienen períodos de remisión variables, entre 4 meses y 4 años. La remisión completa requiere al menos 4-5 sesiones. No hay un protocolo establecido de tratamiento, algunos autores tratan desde 1-2[75] sesiones semanales hasta una vez al mes[79]. Las lesiones en remisión tienen un hallazgo histológico peculiar, ya que en ellas se continúan apreciando linfocitos atípicos en la dermis.

La TFD parece una opción válida en el tratamiento de los LCCT y podría beneficiar a pacientes con lesiones localizadas y resistentes a los tratamientos habituales. Se necesitan aún más trabajos para optimizar los parámetros de este tratamiento. Puesto que inactiva, pero no elimina, los linfocitos de la placa y dado que los periodos de remisión son muy

variables, precisa monitorización después del tratamiento para valorar la recurrencia.

- Enfermedad de Paget (EP).

La EP cutánea es un proceso que se localiza característicamente en la mama, donde siempre se acompaña de un carcinoma intraductal subyacente. Las localizaciones extramamarias más frecuentes de la enfermedad de Paget son las regiones perigenital y perianal, axila, zona umbilical y preesternal y sólo se acompañan de neoplasia interna en el 12-25%, generalmente digestiva o genitourinaria. En localización extramamaria no es frecuente y suele considerarse como una lesión premaligna, con escasa capacidad de diseminación. En todas ellas en la histología se observan las células de Paget ( con citoplasma claro abundante y sin puentes intercelulares con los queratinocitos adyacentes)[37]. El tratamiento de la EP extramamaria es quirúrgico, aunque recidiva frecuentemente porque la afectación suele ser mayor de lo que se aprecia clínicamente. En ocasiones la extensión hace imposible el abordaje quirúrgico de la zona, surgen como alternativas entonces imiquimod tópico[80], radioterapia[81] y se está tratando de desarrollar la TFD.

Se ha comunicado un caso inoperable de enfermedad de Paget de la vulva tratado con ALA-TFD y luz azul ( consigue una reducción del 60% de la masa tumoral) y otro en el que se usa el diagnóstico por flourescencia previo al tratamiento con láser de CO2. Las lesiones de la enfermedad de Paget muestran aparentemente fluorescencia selectiva en las zonas afectadas[82,83].

**TABLA IV. DERMATOSIS NO APROBADAS EN LAS QUE SE HA ENSAYADO LA TFD.**

| SERIES LARGAS | SERIES CORTAS | CASOS AISLADOS |
|---|---|---|
| - LCCT<br>- Bowen<br>- Acné<br>- Psoriasis<br>- Verrugas vulgares<br>- Condiloma acuminado | - Carcinoma escamoso<br>- Metástasis cutáneas<br>- Queratoacantoma<br>- Hiperplasias sebáceas<br>- Linfoma primario cutáneo de células B<br>- Liquen escleroso y atrófico<br>- Morfea<br>- Alopecia areata<br>- Liquen plano oral<br>- Hirsutismo<br>- Eritroplasia de Queyrat<br>- Queilitis actínica<br>- Neoplasia vulvar intraepitelial<br>- Infecciones por dermatofitos<br>- Leishmaniasis cutánea | - Sarcoma de Kaposi<br>- Melanoma amelanótico<br>- Queloides<br>- Granuloma anular<br>- Poroqueratosis actínica<br>- Linfadenosis benigna cutis<br>- Hailey-Hailey<br>- Nevus sebáceo<br>- Rosacea<br>- Hidrosadenitis<br>- Paget extramamario<br>- Epidermodisplasia verruciforme |

**TABLA V. LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T TRATADO CON TFD**[72-79]

| AUTOR | NUMERO DE LESIONES | OCLUSION | LUZ | FOTOSENSIBILIZANTE | FLUENCIA (J/cm2) | TIPO DE LESIÓN | RESPUESTA | RECIDIVA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Oseroff 1996 | 80 | Noche | 630 nm | ALA | 10-200 | NE | Variable | NR |
| Wang 1999 | 3 | 4-6 horas | 635 nm | ALA | 60 | Periocular | RC | Ninguna a los 33meses |
| Orenstein 2000 | 6 | 16 horas | 580-720 nm | ALA | 170-130 | 1mancha 2 tumor | RC | Ninguna en 24 meses |
| Markham 2001 | 1 | 4 horas | 580-740 | ALA | 20 | Tumor | RC | No en un año |
| Edstrom 2001 | 12 | 5-18 horas | 600-730 | ALA | 80-180 | 10 manchas 2 tumor | 1/10 placas NR<br>2/2 tumores NR<br>Resto RP o RC | En lesiones con RC de 4 a 19 meses |
| Leman 2002 | 2 | 6-24 horas | 630 | ALA | 100 | Manchas | RC | Ninguna en 12 meses |
| Coors 2004 | 7 | 6 horas | 60-160 | ALA | 72-144 | 5 manchas 2 tumores | RC | Ninguna en 12-18 meses |
| Zane 2006 | 5 | 3horas | 635 | MAL | 37.5 | manchas | 4 RC<br>1RP | En RC no recurrencia en 12-34 meses |

NOTA:RC: Respuesta completa; RP: Respuesta parcial; NR: no respuesta.

**Dermatosis hereditarias.**

- Poroqueratosis actínica superficial diseminada ( PASD).

La poroqueratosis es una entidad clínica que se manifiesta por el desarrollo de lesiones queratósicas en la piel con un hallazgo histológico característico: la presencia en la epidermis de una columna de células paraqueratósicas denominada laminilla cornoide. Clínicamente se han descrito cinco formas clínicas de la enfermedad. El mecanismo de transmisión descrito en la mayoría de los casos es autosómico dominante, aunque estudios familiares sugieren que pueda tratarse de un mismo transtorno genético con diferente expresividad clínica. La PASD constituye la forma clínica más frecuente, principalmente en mujeres con distribución de las lesiones en zonas fotoexpuestas. Habitualmente aparecen lesiones múltiples en las extremidades, sobre todo en la región pretibial[84]. No existe un tratamiento ideal para la PADS, se utilizan queratolíticos, crioterapia, tacalcitol y calcipotriol tópicos, imiquimod tópico y retinoides tópicos con resultados variables[85]. El tratamiento ideal para esta dermatosis benigna y crónica debería obtener un buen resultado cosmético con pocos efectos secundarios.

En la literatura revisada, aparecen dos publicaciones en relación al tratamiento de PASD con TFD. La primera de ellas trata a tres pacientes con la clásica PASD con ALA y luz roja[85]. Aplica una única sesión y revisa al mes. Uno de los pacientes muestra respuesta parcial y los otros dos no responden al tratamiento. Cavicchini[86] publica un caso aislado de PASD clásica con buen resultado con MAL y luz roja en una sola sesión.

- Pénfigo benigno familiar o enfermedad de Hailey-Hailey ( EHH).

La EHH es una rara genodermatosis autosómica dominante de curso crónico causada por una mutación en el cromosoma 3q[87]. Suele debutar en la adolescencia y cursa con la formación de placas eritemato-anaranjadas en los pliegues axilares y en la región genital y perianal. Los sintomas de la enfermedad incluyen purito, escozor, sensación de quemazón y mal olor, con afectación de la calidad de vida. La sospecha clínica se confirma con el estudio histológico en el que se encuentra una acantolísis suprabasal de los queratinocitos[37]. Los tratamientos de la EEH incluyen corticoides tópicos, análogos tópicos de la vitamina D, inmunomoduladores tópicos y retinoides orales[87-89]. Puesto que la EHH es frecuentemente resistente a los tratamientos habituales, se han ensayado otros tratamientos como láseres ablativos[87], LCP[88] y TFD[89].

Se ha comunicado en una publicación el tratamiento con éxito de dos pacientes con EHH con TFD[89]. En ella utilizan una mezcla de ALA al 20% que ocluyen durante 3 horas para posterior iluminación con luz intensa pulsada (LIP) con anestesia intralesional. Revisa a los pacientes al mes con buenos resultados y la remisión dura 10 meses.

**- Patología inflamatoria.**

- Psoriasis:

La psoriasis en placas es una de las enfermedades más estudiadas. La psoriasis es una enfermedad inflamatoria y proliferativa de la piel de curso crónico y recidivante. La forma clínica más común se presenta como placas eritematodescamativas bien delimitadas en codos, rodillas y cuero

cabelludo. Si bien, la psoriasis puede presentarse en otras muchas variantes clínicas. Es una enfermedad universal y su prevalencia oscila de un 1 a un 5%. La evolución de la enfermedad es impredecible y el curso en brotes es la norma. Hasta el momento no existe ningún tratamiento definitivo de la enfermedad[37].

Las placas de psoriasis se pueden tratar de muchas formas por vía tópica y sistémica; no obstante algunos pacientes no alcanzan la total remisión. La fototerapia PUVA y UVB tienen probada eficacia, pero riesgo de malignidad. Por su mecanismo de acción (no actúa sobre el núcleo de las células) la TFD puede ser una alternativa segura a estos tratamientos.

El ALA se capta selectivamente en las placas y se transforma en PpIX. Tras el tratamiento con luz se observa fotoblanqueamiento, aunque curiosamente la fluorescencia dura una semana[90]. Un estudio reciente evalúa la fluorescencia en las placas de psoriasis. Concluye que no es homogénea debido a los cambios en el grosor del estrato córneo. Postula que esto podría justificar también la heterogeneicidad en la repuesta[91].

En la psoriasis la TFD produce apoptosis de los linfocitos de la placa[90] y además una disminución del numero de linfocitos CD4 en comparación con las placas no tratadas. Igual que la PUVA terapia, inhibe la producción de TNF alfa y la producción de IL-1 e IL-6[93,94]. Se aprecia una normalización de la queratinización epidérmica en las biopsias practicadas y una disminución del marcador Ki67, refleja la proliferación de la epidermis[95]. Fransson demuestra además, que la PDT en el psoriasis

disminuye el infiltrado inflamatorio y aumenta la neovascularización dérmica[100].

Hay varias series realizadas con diferentes fotosensibilizantes y longitudes de onda que se resumen en la tabla V[91, 93-101]. Tratando de sintetizar todos los estudios se puede concluir que se obtienen mejores respuestas cuando se usa ALA a mayor concentración, sin embargo, esto aumenta el dolor. Weinstein en un estudio realizado con 24 pacientes y luz verde concluye que la concentración ideal de ALA es entre el 1 y el 5%.

El grosor de la lesión es determinante, puesto que la aplicación tópica del FS tiene limitada capacidad de penetración, por ello se obtiene mejor respuesta las lesiones menos infiltradas. Por esta razón también es más adecuada la luz roja que la verde o la azul, que penetran más profundamente en la piel. La aplicación de queratolíticos las semanas previas mejora la penetración de los fotosensibilizantes tópicos. Responden mejor las lesiones menores de 8 cm y las localizadas en tronco. Las lesiones del dorso de las manos responden peor. Un estudio reciente evalúa la TFD en psoriasis palmo-plantares recalcitrantes con buenos resultados[102].

Respecto al número de tratamientos se consigue un aclaramiento aproximado del 50% en 2 sesiones (una o dos a la semana), y éste es máximo a las 4 semanas. Los regímenes múltiples son más eficaces.

Smits[95] trata de aumentar la eficacia de la TFD en la psoriasis fraccionando el tratamiento. Lo realiza en dos sesiones separadas por un intervalo de oscuridad de dos horas. Esto permite la resíntesis de

protoporfirina IX y la reoxigenación de los tejidos a tratar. Es una forma de aumentar la eficacia de la PDT demostrada en animales[103] y recientemente en el carcinoma basocelular[104].

La aplicación de este tratamiento en la psoriasis tiene grandes limitaciones, en primer lugar el tratamiento es muy doloroso. Evaluado por los pacientes en escala analógica del dolor de 0 a 10, la media de puntuación es de 7. En todos los estudios abandonan pacientes por las molestias durante el tratamiento. Además, se ha descrito un fenómeno que los anglosajones denominan " koebnerización", que consiste en que tras el tratamiento la placa mejora clínicamente ( menor eritema, descamación e infiltración) , pero ésta aumenta de tamaño en superficie. Básandonos en los resultados obtenidos en la psoriasis en placas, hemos tratado de aplicar esta técnica al psoriasis ungueal ( PsU). El PsU afecta a un 80-90% de pacientes con psoriasis en algún momento de su vida. Es más común en varones, en pacientes con artropatía y en pacientes con edades entorno a los 50 años[105].Las manifectaciones de la PsU son múltiples y variadas ( tabla VI) El diagnóstico de la PsU es clínico. Se basa en encontrar los hallazgos descritos en un paciente con psoriasis cutánea o con una historia familiar de psoriasis. La medición de la gravedad del PsU se realiza, en los últimos años, mediante la escala NAPSI ( Nail psoriasis severity index)[106] , cuyo procedimiento de realización se resume en la tabla VII. Se trata de una escala reproducible, numérica y objetiva para evaluar la PsU y que es útil en los ensayos clínicos para evaluar la respuesta a los diferentes tratamientos. El tratamiento del PsU incluye el

cuidado de las uñas, corticoides tópicos[107] o inyectados[108], calcipotriol tópico[109], 5-fluorouracilo tópico[110], tazaroteno tópico[111] o ciclosporina en esmalte[112].Varios estudios muestran que el PUVA puede ayudar a mejorar la PsU, sin embargo la respuesta es moderada[113]. Ningún tratamiento sistémico está justificado para el tratamiento de la PsU aislada. Su uso depende de la intensidad de la afectación de la psoriasis en otras localizaciones.

Hay pocos estudios que evalúen el impacto del PsU en la calidad de vida de los pacientes. En un estudio con cuestionarios en 1728 pacientes[114] el 93% consideraba que su afectación ungueal les incomodaba desde el punto de vista estético. Sólo el 19% había conseguido alguna mejoría durante algún tratamiento y el 77% deseaba tener un tratamiento eficaz. Estos datos reflejan que el PsU afecta de manera importante a la calidad de vida de los pacientes y que los tratamientos usados hasta ahora no han sido muy eficaces.

Tanto la TFD[93-102], ya comentado en este trabajo, como el LCP[115,116] se han mostrado eficaces en el tratamiento de las placas de psoriasis vulgar. En la literatura revisada, hasta el momento, ni el LCP ni la TFD han sido probados en el tratamiento del PsU. Por otro lado, estudios en animales in vivo, han demostrado que el MAL es capaz de penetrar en la matriz ungueal y en la lámina ungueal bajo oclusión[117]. Las razones expuestas anteriormente, sumadas a las dificultades habituales para el tratamiento del PsU con tratamientos tópicos, nos llevaron a ensayar la TFD en el PsU usando como fuente de luz el LCP.

## TABLA VI. PUBLICACIONES DE PSORIASIS TRATADA CON TFD[90-102]

| AUTOR /AÑO | LUZ | FS | OCLUSIÓN | NÚM | SES /SEM | FLUENCIA ( J/cm2) | RESPUESTA | OTRAS OBSERVACIONES |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Boehnke 94 | 600-700 nm | ALA topico 10% | 5 horas | 3 | 3 | 25 | - Respuesta parcial | - Compara con Ditranol: encuentra eficacia similar. |
| Weinstein 94 | UVA | ALA topico | 3 horas | 84 | 4 | 2.5-3 | -Varia la concentración de ALA (2,10 y 20%)<br>-Los mejores resultados con ALA 20% ( mejoría superior al 50% del SEI) | |
| Collins 97 | 400-650 nm | ALA topico 20% | 4 horas | 36 | Múltiples (NE) | 2-16 | - 10/36 eliminadas<br>- 4/36 reducidas más del 50% ( SEI) | - Recurre a las 2 semanas<br>- Fluorescencia dura 14 dias después |
| Robinson 99 | Visible | ALA tópico 20% | 4 horas | 19 | 3 | 2-8 | - 4/19 lesiones aclaran<br>- 10/19 respuesta parcial<br>- 5/19 igual | - Biopsia confirma que la fluorescencia se confina en la epidermis<br>- Se observa fluorescencia en otras lesiones donde no se aplica ALA<br>- Mucho disconfort durante el tratamiento |
| Bisonette 02 | 417 nm | ALA oral | 1,3,6 horas | 180 | NE | 1-20 | - Del 0 al 42% ( SEI) | - Objetiva la acumulación selectiva de ALA en las placas y la apoptosis de los linfocitos T.<br>- Excelente tolerancia al tratamiento. |
| Beattie 04 | Láser 630 nm | ALA tópico 20% | 4 horas | 3 | 1 | 10 | -2/3 mejoría del 50% ( SEI)<br>- 1/3 mejoría del 17% ( SEI) | - Superior el UVB de banda estrecha en el resto de placas (3 sesiones/semana)<br>- Recidiva a los 4 meses<br>- Muy mal tolerado |
| Radakovic 05 | 740 nm | ALA tópico 1% | 4-6 horas | 29 | 2 | 5,10,20 | -20 J/cm2 mejoría del 59% PASI<br>- 5 y 10 J/cm2 mejoría del 46% | - Dolor en el tratamiento<br>- 8 pacientes abandonan |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fransson 05 | 630 nm | ALA tópico 20% | 4-5 horas | 8 | 1 | 10-30 | - SEI de 7 a 1.5 ( estadísticamente significativo)<br>- Respuesta muy variable | - 4 pacientes abandonan<br>- 3 usan EMLA<br>- Valoración VAS( de 0 a 10): 7 |
| Smits 06 | 600-750 | ALA tópico 10% | 4horas | 8 | 1 | Fracciona 2 y 8 | - Disminución estadísticamente significativa del SEI ( compara con placebo) | - Fracciona el tratamiento( 2 horas de oscuridad)<br>- Fluorescencia no homogénea |
| Scheyler 06 | 600-740 | ALA tópico | 4-6 horas | 12 | 2 | 20 | - Varía la concentración de ALA (0.1, 1 y 5%)<br>- Mejoría del PASI 37.5, 45.6 y 51.2% respectivamente | - Dolor importante durante el tratamiento( requiere constantes interrupciones) |
| Kleinppenning 06[1] | --------- | ALA tópico 20% | 3 y 6 horas | 14 | --------- | --------- | ---------- | - Fuorescencia no homogénea ( menor en lesiones con estrato cóneo grueso)<br>- Incubación de 6 horas disminuye la selectividad de la fluorescencia, extendiéndose a tejidos adyacentes a la placa. |
| Kim 07 | 630 nm | ALA tópico 20% | 3 horas | 3 | 1 | 15 | - Mejoría moderada en los 3 pacientes | - Tratan 3 formas de psoriasis pustulosa palmo-plantar resistentes a los tratamientos habituales |

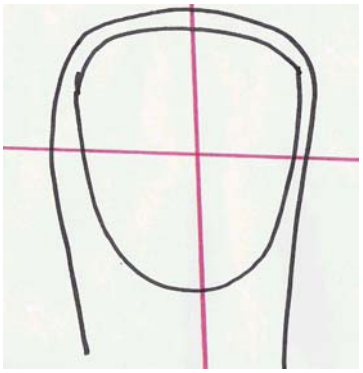
NOTA:FS: Fotosensibilizante, SES/SEM: sesiones semanales; SEI: scale erythema induration index(de 0 a 12); PASI: psoriasis severity index. VAS: escala visual analógica del dolor, de 0 a 10;1. Estudia la fuorescencia pero no trata a los pacientes con PDT.

**TABLA VII. MANIFESTACIONES DE LA PSORIASIS EN UÑAS Y LUGAR DE LA ALTERACIÓN**

| LUGAR DE ACTIVIDAD | MANIFESTACIÓN CLÍNICA |
|---|---|
| Matriz proximal y pliegues | Piqueteado |
| | Engrosamiento de la lámina |
| | Estrías longitudinales ( líneas de Beau) |
| | Estrías transversales |
| | Onicorrexis |
| | Leuconiquia proximal |
| Matriz distal | Eritema y aspecto manchado de la lúnula |
| | Adelgazamiento de la lámina |
| Matriz total | Destrucción de la lámina ungueal |
| Lecho ungueal | Hiperqueratosis subungueal |
| | Manchas de aceite |
| | Onicolísis |
| | Hemorragias en astilla |

## TABLA VIII. NAIL PSORIASIS SERERITY INDEX ( NAPSI)[197]

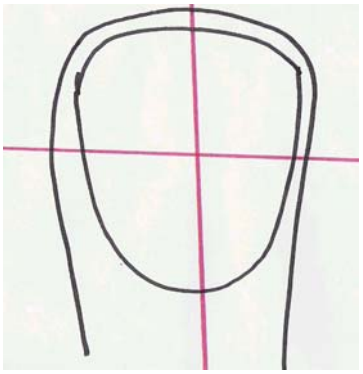
1. Se evalúa cada uña por separado
2. Evaluación de la **matriz ungueal**: se divide cada uña en cuatro cuadrantes



- Piqueteado
- Leuconiquia
- Resquebrajamiento de la tabla
- Puntos rojos en la lúnula

0- no está presente
1- en un cuadrante
2- en dos cuadrantes
3- en tres cuadrantes
4- en cuatro cuadrantes

**3.** Evaluación del **lecho ungueal :**



- Onicólisis
- Hemorragias en astilla
- Hiperqueratosis subungueal
- Mancha de aceite

0- no está presente
1- un cuadrante
2- dos cuadrantes
3- tres cuadrantes
4- cuatro cuadrantes

**4. NAPSI:** Suma de todas las puntuaciones, de 0 a 80

- Liquen escleroso y atrófico ( LEA)

El LEA es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida. Es más frecuente en mujeres de edad avanzada. Se localiza más frecuentemente en el área genital , donde produce molestias intensas y picor. La localización extragenital es menos común[99].El LEA es comúnmente recalcitrante y en ocasiones resistente a los tratamientos convencionales, que incluyen corticoides tópicos y sistémicos, tacrólimus tópico, testosterona tópica, retinoides orales, antimaláricos, crioterapia y la recientemente descrita TFD[105,106].

Hay varios estudios que evalúan la TFD en el LEA del área ano-genital. Hillemans trata 12 pacientes con LEA de la vulva con ALA al 20% y láser argón de 635 nm ( 80 J/ cm2). El tratamiento fue bien tolerado, aunque tres pacientes necesitaron analgesia con opiáceos. En 10 de las 12 mejora el prurito y en 2 se aprecia mejoría clínica de las lesiones[107].

Recientemente, Romero[108] publica un caso de LEA genital recalcitrante tratado con dos sesiones de TFD separadas un mes, sin recaídas en 6 meses. Aplica ALA al 20 % y posterior iluminación con luz roja, con buena tolerancia.

- Morfea, esclerodermia localizada.

La esclerodermia es una enfermedad del tejido conectivo caracterizada por la fibrosis de la piel, con o sin afectación de órganos internos. Su etiología no está aclarada, pero están bien documentadas alteraciones microvasculares, de la matrix extracelular y del sistema inmune. La epidemiología depende del tipo de esclerodermia; así el tipo

localizado, es más frecuente en mujeres de edad media con una incidencia de 27 por millón y año[109]. Es excepcional que la morfea localizada progrese a sistémica y es precisamente en esta forma de adultos y en pequeñas áreas la que sería susceptible de tratamiento con TFD. En la exploración aparece una o varias placas eritematosas inicialmente que evoluciona a un aspecto engrosado, blanco central, con un halo violáceo alrededor que refleja la actividad de la placa. Se localizan sobre todo en tronco y extremidades[84].

No se dispone de un tratamiento efectivo para la morfea. Se utilizan corticoides tópicos y sistémicos, imiquimod tópico, calcitriol tópico y oral, fototerapia ( UVA, PUVA y baño-PUVA), metotrexato a dosis bajas, antipalúdicos, D-penicilamina, salazopirina y ciclosporina[110].

La morfea, en sus formas localizadas que no responden a los tratamientos habituales, puede ser tratada con TFD basándose en la acción de ésta sobre la matriz extracelular[33], la microvasculatura[31] los mediadores de la inflamación[34]. Karrer trata 23 lesiones en 5 pacientes con ALA al 20% y exposición a una fuente de luz no coherente ( Waldman® 607-657 nm) con 10J/cm2. Aplica de 25 a 43 sesiones, y todos los pacientes obtienen mejoría que persiste hasta 2 años después[111].

- Alopecia areata ( AA).

La AA es una alopecia autoinmune no cicatricial de etiología desconocida. Su incidencia es de aproximadamente 0.1% anual y afecta por igual a hombres y mujeres, debutando generalmente en la segunda-tercera década de la vida. Cursa con la formación de placas alopécicas en

cualquier localización del tegumento. La afectación del cuero cabelludo puede confluir hasta provocar una alopecia total, que puede llegar a cejas y pestañas ( alopecia universal). La patogenia de la AA no está aclarada, y hasta ahora se relaciona con el desarrollo de una respuesta inmune inadecuada en el contexto de una susceptibilidad genética individual. La histología muestra un infiltrado inflamatorio linfocítico alrededor del folículo piloso que se acompaña de paso de éste de anágeno a catágeno.

No existe tratamiento curativo o preventivo para la AA. Los tratamientos utilizados van encaminados a detener el proceso inflamatorio, incluyen: corticoides tópicos, sistémicos e intralesionales, minoxidil, antralina, ciclosporina oral, agentes sensibilizantes , tacrólimus tópico y etanercept[112].

Las evidencias obtenidas en las series publicadas de alopecia areata tratadas con TFD son controvertidas. Un estudio con un derivado porfirínico tópico y radiación ultravioleta (4 J/cm2) , tres veces a la semana, durante 8-10 semanas, en dos sujetos mostró buenos resultados[113]. En un estudio más reciente se utiliza ALA al 5, 10 y 20% en seis pacientes y una fuente de luz roja ( 5 y 10 J/cm2). Se realizan hasta 20 sesiones, dos veces a la semana, sin apreciarse signos de repoblación[114].

En el primer estudio la fuente de luz utilizada tiene una longitud de onda pequeña como para conseguir una penetración significativa en la dermis y actuar en el folículo piloso. Por otro lado el carácter impredecible y fluctuante de la alopecia areata hace difícil evaluar los resultados.

- Hidradenitis supurativa ( HS).

La HS es una inflamación crónica de las glándulas sebáceas apocrinas. Afecta más frecuentemente a mujeres y se le calcula una prevalencia aproximada de 1 por cada 600 habitantes. La causa de la HS es desconocida, aunque parece haber una predisposición genética ( el 13-38% de los pacientes tiene antecedentes familiares)[115]. Clínicamente se caracteriza por la formación de nódulos inflamados, dolorosos y que en ocasiones supuran en áreas ricas en glándulas apocrinas, como la región inguinal, axilar, periné, pubis, glúteos y pliegues abdominales. El tratamiento de la HS es difícil, y frustrante para el médico y el paciente, ya que afecta de forma importante a la calidad de vida[116]. El tratamiento de las reagudizaciones se basa en el drenaje quirúrgico y el de la HS propiamente dicha en tandas de antibióticos orales, corticoides sistémicos e intralesionales e isotretinoina oral. Se han ensayado también fármacos biológicos ( infliximab, etanercept y efaluzimab ) y láser de CO2. Para algunos autores el manejo es fundamentalmante quirúrgico, con drenajes y escisiones amplias del tejido afecto, si bien, esto no controla la progresión de la enfermedad[117].

La TFD en la HS se ha ensayado en varios estudios. El hipotético mecanismo de acción de la TFD se basa en la capacidad del ALA y MAL de ser captados por la glándula sebácea. Gold[118] trata cuatro pacientes con ALA y luz azul. Ocluye sólo una hora y aplica 1-2 sesiones semanales hasta un total de cuatro. Tres pacientes mejoran y entran en remisión durante 3 años, el otro requiere mantenimiento con una sesión cada 6 meses.

En otro estudio[119] se usa MAL ocluido 4 horas e iluminación con láser de diodo ( 630 nm) en 4 pacientes. Uno recibe dos tratamientos, otro uno, otro paciente abandona por mala tolerancia y otro por empeoramiento con el tratamiento. Los autores concluyen que la TFD no es útil para el manejo de la HS.

- Necrobiosis lipoídica.

La NL es una dermatosis infrecuente que a menudo se asocia a diabetes mellitus, aunque no siempre. Se calcula que aparece en un 0.3% de los diabéticos, tanto tipo I como tipo II. Es más frecuente en adultos jóvenes y en mujeres[84]. La etiología de la NL es desconocida. Se postula que se produce por un fenómeno de vasculitis mediada por inmunocomplejos que acaba en una degeneración del colágeno, si bien, para algunos autores se trata de una degeneración primaria del colágeno con una inflamación secundaria[120]. Clínicamente se manifiesta por la aparición de placas, bien delimitadas, de color marrón claro, con atrofia y coloración amarillenta central, de localización preferentemente pretibial. El estudio histológico revela la aparición de granulomas necrobióticos[121].
La NL produce una afectación estética importante y su tratamiento frecuentemente es un fracaso. Se utilizan corticoides sistémicos e intralesionales, pentoxifilina, aspirina, vitamina E, tretinoína tópica, ciclosporina, cloroquina, PUVA ( tópico y sistémico) y UVA[122]. Como la NL suele ser resistente a los tratamientos habituales, han sido publicadas pequeñas series o casos aislados de otras opciones exitosas, sin mucha evidencia científica, hasta el momento, a favor de ellas[123,124].

**- Patología infecciosa**.

- Verrugas vulgares ( VV)

Existe evidencia científica, avalada por numerosas publicaciones, de la utilidad de la TFD en el tratamiento de las verrugas vulgares (VV). Hay tres estudios, de adecuado tamaño y diseño, que demuestran la superioridad de la TFD respecto de la crioterapia o el placebo en el tratamiento de las VV recalcitrantes. Se trata además, de la primera afección cutánea no tumoral no aprobada, en la que el tratamiento comienza a estandarizarse. Faltan más estudios en pacientes inmunodeprimidos. Los resultados que hay hasta ahora sugieren que es un tratamiento menos eficaz en este grupo de pacientes[125,126].

El uso racional de la TFD en las VV se basa en sus propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas. Se ha demostrado la acumulación de protoporfirina IX en las VV tras la administración tópica de ALA[99,125]. La TFD actúa destruyendo los queratinocitos infectados y actuando sobre las partículas víricas de los virus sin cubierta. Inhibe por tanto las fases tempranas de la infección. Los queratinocitos que contienen los virus, tienen una situación similar a la de los carcinomas basocelulares superficiales que se tratan con éxito en la TFD ( en la porción superior de la epidermis, dentro o alrededor del estrato granuloso). De este modo aunque las VV son lesiones gruesas, tras curetearlas o usar un queratolítico, la luz y el ALA/MAL pueden alcanzar los queratinocitos infectados[125-127].

Se puede ofrecer tratamiento con PDT a aquellos pacientes en los que persistan la VV tras tres meses de tramiento estandarizado por un dermatólogo. Una serie de seis tratamientos a lo largo de nueve semanas se ha mostrado eficaz en el tratamiento de las VV recalcitrantes. Tras tres sesiones se evalúa la respuesta, si es completa se da por finalizada el tratamiento, y si es incompleta se continúa hasta realizar seis sesiones. Si a las dieciocho semanas del inicio del tratamiento las VV continúan sin resolver se considera un fracaso terapeútico[28].

En un estudio doble ciego que comparaba ALA-PDT con placebo se distribuyeron de forma aleatoria un total de 232 VV de manos y pies. Ocluyeron con ALA al 20% durante 3 horas e irradiaron con una fuente de luz roja. Aplicaron tres sesiones( una a la semana) y repitieron el mismo esquema otra vez a las lesiones que persistían. Se evaluó la respuesta a la semanas decimocuarta y decimoctava. Fue significativo el número de VV resueltas y el área de diferencia relativa de VV en las semanas catorce y dieciocho a favor del grupo tratado con ALA-TFD[125].

En un estudio realizado por el mismo grupo, se compara la eficacia de la TFD con la crioterapia en 250 VV recalcitrantes. Se ocluyó con ALA al 20% durante 4 horas y se irradió con un proyector de diapositivas, luz roja o azul, a una dosis total de 40J/ cm2. Se comparó con un doble ciclo de crioterapia aplicado cuatro veces durante dos meses. Se obtuvieron unos resultados globales a los 12 meses de 73% de respuesta completa con la luz blanca, 42% con la roja, 28% con la azul y 20% con la crioterapia[128].

En un estudio reciente, se trataron 121 VV ( 5 horas, ALA 20%, lámpara 400-700 nm) en tres sesiones semanales. Encontraron tasas de curación del 75%, frente al 28% de los controles[129].

El dolor es un limitante a la hora de aplicar ALA-TFD en las VV. La mayoría de los pacientes lo encuentra entre moderado e intenso, y hace que algunos requieran anestesia o abandonen el tratamiento[128]. En un estudio reciente del dolor durante este tratamiento( luz roja ,n= 45, ALA 20%, comparado con placebo)se concluye que el dolor es muy intenso en una quinta parte de los pacientes y que éste dura hasta 30 horas después[130,131].

Es muy importante el curetaje de la lesión o el uso de queratolíticos en las semanas previas y durante el tratamiento ( vaselina salicílica, urea, etc), ya que al disminuir el grosor de la lesión se permite la acción de la TFD.

El tratamiento con TFD de las VV no produce efectos adversos importantes, no aparecen costras ni molestias posteriores al tratamiento. El resultado cosmético es excelente comparado con otras modalidades terapéuticas, ya que no daña la piel circundante. Como curiosidad, las VV no muestran fluorescencia tras la aplicación del FS, tanto tópico como sistémico.

**- Otras dermatosis no tratadas previamente.**

- Vitíligo.

El vitíligo es una enfermedad caracterizada por la aparición de máculas depigmentadas. Afecta a un 0.5 a 4% de la población y suele

debutar en la infancia o adulto joven. Hasta el 30% tienen antecedentes familiares positivos. Clínicamente, el vitíligo es muy polimorfo, existen formas localizadas, generalizadas o segmentarias, puede ser más o menos agudo o tener un curso indolente y puede afectar a las mucosas[132]. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, la típica mácula de vitíligo tiene un color blanco lechoso, aunque en ocasiones no es tan llamativa. Se puede complementar con la observación con luz de Wood, que resalta las áreas hipopigmentadas y con estudio histológico, que demuestra la ausencia o deplección de melanocitos en la epidermis[37]. La patogenia del vitíligo no está aclarada[132,133], parece haber una predisposición genética a la que se añaden diversos factores. Clásicamente se ha considerado el vitíligo como una manifestación de autoinmunidad, ya que se asocia a otras enfermedades autoinmunes, los pacientes muestran autoanticuerpos en sangre dirigidos contra los melanocitos y la progesiva pérdida de melanocitos se acompaña de un infiltrado de linfocitos T CD4 y CD8[133]. Recientemente, la hipótesis de un aumento del estrés oxidativo sobre el melanocito está adquiriendo cada vez más importancia. En los pacientes afectos de vitíligo, tanto en piel lesionada como en piel sana, se detectan niveles elevados de peróxido de hidrógeno junto a bajos niveles de la enzima catalasa[134].

En general el vitíligo responde mejor al tratamiento en la cara y en el cuello, que en el tronco y las extremidades. Los tratamientos tópicos incluyen corticoides, inmunomoduladores, análogos de la vitamina D. La fototerapia obtiene resultados en aproximadamente el 25% de los

pacientes, superiores con UVB de banda estrecha que PUVA[132,135]. También se ha utilizado láser excimer y cirugía. No existe una modalidad de tratamiento que sea más efectiva que otra, la elección del tratamiento depende del tipo y la localización del vitíligo[132]. Sin embargo, muchos pacientes no responden a los tratamientos habituales.

No hay hasta el momento estudios publicados en la literatura evaluando la TFD en el vitíligo. Teóricamente, la TFD, podría actuar sobre los mecanismos patogénicos de esta enfermedad. Previamente, hemos comentado como la TFD es capaz de disminuir el infiltrado de linfocitos T cooperadores ( CD4) en estudios en animales y LCCT[70]. Los melanocitos probablemente no se verán afectados, ya que la melanina refleja la longitud de onda usada en TFD, sin embargo , sí puede verse afectado el estrés oxidativo alrededor de ellos, en los queratinocitos, ya que la respuesta oxidativa es fundamental en la TFD[136]. La ausencia de efectos adversos de la TFD sumada a sus efectos indirectos, lleva a un uso racional de la misma en pacientes que no respondan a los tratamientos habituales y demanden nuevos tratamientos.

- Síndrome de Papillon-Lefevre (SPL)

El síndrome de Papillon-Lefevre es una enfermedad infrecuente, autosómica recesiva, caracterizada por una alteración de la queratinización[137]. Su incidencia se estima en 1 por cada cuatro millones al año y afecta por igual al varón y a la mujer. Se manifiesta con queratodermina palmo-plantar y enfermedad periodontal, que suelen iniciarse en la primera infancia[138]. La causa del SPL no está aclarada,

aunque recientemente se ha descrito una alteración en el gen de la catepsina C[139]. En la exploración presentan placas hiperqueratósicas, y eritematosas, bilaterales y simétricas en palmas y plantas. Hasta un 50% de los pacientes presentan placas similares y simétricas en codos y rodillas, recordando clínicamente a un psoriasis vulgar[140]. El tratamiento de las manifestaciones cutáneas del SPL se basa en el empleo de emolientes y queratolíticos. Generalmente, cuando la afectación cutánea es moderada, estos tratamientos no son efectivos, y se emplea acitretino a dosis de 0.5 mg/Kg dia con buenos resultados. Este tratamiento requiere monitorización cada tres meses de las enzimas hepáticas, colesterol y triglicéridos. Es en principio un fármaco seguro a largo plazo, pero el inconveniente es que si se retira reaparecen los síntomas. En la literatura revisada, no existen otros tratamientos ensayados publicados en esta rara dermatosis[138,140]. La razón de intentar manejar la queratodermia palmo-plantar del SPL con TFD se sustenta en su inocuidad y en varios hipotéticos mecanismos. Existen seis casos de queratodermia en psoriasis, enfermedad similar en su afectación cutánea al SPL, que respondieron con éxito al tratamiento[102], además la alteración del estrato córneo favorece la penetración del MAL y aumenta la eficacia de la TFD. La catepsina C se expresa en células epiteliales en las zonas afectas del SPL ( palmas, plantas, rodillas) pero además, se expresa en altos niveles en los polimorfonucleares neutrófilos, los linfocitos T, los macrófagos y sus precursores. La capacidad de la TFD de actuar en los mecanismos de la

respuesta inmune y la inflamación está aún en desarrollo. Su interferencia en dichos procesos podría afectar a las células afectas en el SPL.

- Procesos cutáneos con infiltrado predominante de linfocitos T cooperadores ( CD4)

Dentro de este apartado hemos incluido dos dermatosis no tratadas previamente con TFD que tienen en común el hallazgo en la histología de un infiltrado dérmico compuesto fundamentalmente por linfocitos CD4. Se trata de la mucinosis folicular primaria ( MFP) y la piritiriasis liquenoide crónica ( PLC). De hecho, el infiltrado linfocítico es tan característico de estas dermatosis que incluso, para algunos autores, pertenecen al espectro de los LCCT, como unas formas menores. Como se ha comentado anteriormente en el apartado de los LCCT la TFD tiene capacidad de disminuir el número de linfocitos CD4 y de inactivar los activados, así como de mediar en la respuesta inmune.

La mucinosis folicular es un hallazgo histológico que consiste en la acumulación de mucina en el epitelio folicular y ocurre en tres situaciones; de forma primaria, secundaria a procesos linfoproliferativos y secundaria a procesos inflamatorios. Realmente, no hay ningún hallazgo histológico, ni inmunofenotípico, ni estudios del reordenamiento clonal del receptor T, que permita diferenciar las MFP de las secundarias a procesos linfoproliferativos de la piel y por ello, es fundamental el seguimiento periódico de los pacientes con biopsias repetidas[141]. El 89% progresan a LCCT en el primer año[142] y sólo hay un caso en la literatura de progresión a LCCT a los 8 años[143]. Para muchos autores, las MFP pertenecen al

espectro de los LCCT, como formas mucho más leves e indolentes[144]. Clínicamente, las MFP muestran un amplia variedad de presentación, con formas localizadas, difusas, acneiformes, alopécicas y urticariales[145]. El manejo de las MFP depende del grado de afectación y se aproxima al de los LCCT, desde corticoides tópicos y sistémicos, fototerapia PUVA, bexaroteno e interferón alfa. También se usan los antipalúdicos[146] y existen casos publicados con éxito con isotretinoína oral[144,145], pero en general el tratamiento es decepcionante. El uso racional de la TFD en las MFP se basa en los estudios previos en LCCT.

La PLC también pertenece, al igual que la MFP, a un grupo de dermatosis con capacidad de progresar a LCCT durante su evolución. Se trata de una dermatosis infrecuente de etiología desconocida. Hay pocos estudios epidemiológicos, y los que existen muestran igual afectación en hombres y mujeres y predominio en la tercera década de la vida[147]. Clínicamente se caracteriza por la aparición de pápulas eritemato-asalmonadas con una escama micácea adherente central. Generalmente, desaparecen en semanas, pero en ocasiones pueden durar meses, con exacerbaciones y remisiones, y el curso entero de la erupción puede llegar a durar varios años[148]. El estudio inmunohistoquímico revela un infiltrado linfocitario formado predominantemente por CD4[149], la mayoría activados[150] y en muchos de los casos se detecta clonalidad[151]. Magro en 2002 encuentra reordenamiento clonal del TCR en 33 de 35 casos de PLC[152]. Es por esto, que muchos autores lo consideran como una variante menor de los LCCT. Por otro lado su asociación a papulosis linfomatoide y

a progresión a LCCT está documentada[148,152]. A pesar de ello, la tendencia general es considerar a la PLC como una dermatosis benigna de curso indolente. En el tratamiento se utilizan corticoides tópicos, inmunomoduladores tópicos, tetraciclinas y eritromicina oral, metotrexate y fototerapia UVB y PUVA. Existen casos de respuesta a ciclosporina, pentoxifilina y ciprofloxacino[147]. Sin embargo, existen otros casos que no responden a los tratamientos habituales.

- Lupus cutáneo discoide crónico ( LCDC).

Las lesiones de LCDC son placas eritematosas, descamativas, de limites netos, con tapones foliculares, que dejan depigmentación y atrofia. En su forma localizada, que sería la más apta para TFD, se sitúan en la cara, cuello o ambos. El riesgo de afectación sistémica de estos pacientes se sitúa por debajo del 5%[153]. El objetivo del tratamiento es evitar la aparición de nuevas lesiones y mejorar el aspecto de las previas, minimizando las cicatrices, la atrofia y la depigmentación. La fotoprotección es importante, ya que hasta el 50% muestran fotosensibilidad[154]. Los pacientes con LCDC se manejan, habitualmente, con tratamientos locales. Se utilizan los corticoides tópicos e intralesionales y también los inmunomoduladores tópicos. Existen pequeñas series con buenos resultados con nitrógeno líquido, calcipotriol tópico, imiquimod y láser vascular[155]. El LCP se ha usado en 14 pacientes con LCDC con repuesta en el 60% de las lesiones[156]. De nuevo las bases teóricas para aplicar TFD en el LCDC se fundamentan en los estudios previos en LCCT y psoriasis, que muestran su capacidad de disminuir e

inactivar los linfocitos CD4 y en sus efectos indirectos, ya que en el LCDC el infiltrado en banda de los linfocitos se considera uno de los principales responsables patogénicos de la enfermedad[153,154]. Por otro lado, aunque el LCDC muestre exacerbaciones con la luz solar y la luz ultravioleta, no ocurre así con fuentes de luz a otras longitudes de onda[154]. Es más, el LCP 585 nm, ha demostrado mejorar las lesiones en algunos pacientes[156].

## 4. CONTRAINDICACIONES.

Según la FDA la TFD no debería aplicarse en las siguientes circunstancias[157]:

- Sensibilidad cutánea a la luz, porfirias y alergia a porfirinas.
- La crema de MAL ( Metvix®) contiene aceite de nueces y almendras, por lo que deben evitarse si hay hipersensibilidad.
- La TFD se considera clase C en las embarazadas.
- No está autorizado su uso en pediatría.
- No está autorizado en mujeres lactantes.
- Uso de corticoides tópicos dos semanas antes de la sesión de TFD en el área a tratar.
- Uso de retinoides tópicos y sistémicos, hidroxiácidos tópicos, quimioterapia e inmunoterapia cuatro semanas antes.

# JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La Terapia Fotodinámica es una terapia emergente y de reciente aplicación en el campo de la dermatología. Sus indicaciones aprobadas son el CBC, las QA y la EB, a los que se añaden la publicación de su uso en una amplia variedad de dermatosis con resultados variables.

En la literatura revisada, los estudios realizados en las QA son ensayos clínicos, cerrados y aleatorizados, pero hasta el momento, no se han estudiado los resultados de esta técnica cuando es aplicada en la práctica habitual. Estos ensayos, evalúan los resultados contando una a una las lesiones. Los dermatólogos en la práctica, no tratan las lesiones aisladas, sino por áreas, lo que se denomina " campo de cancerización". Por otro lado, la TFD se está aplicando como opción de tratamiento en una amplia variedad de enfermedades dermatológicas mayoritariamente en casos aislados o pequeñas series con resultados variables, de forma que es difícil obtener conclusiones sobre su eficacia.

Con el desarrollo de la TFD, surge a la vez, la del diagnóstico de fluorescencia, cuyo papel aún no está establecido.

Para resolver estas preguntas se plantean los siguientes objetivos:

1. Estudiar los resultados de la TFD en las QA en la práctica clínica diaria por localizaciones de tratamiento, valorando el número de sesiones realizadas, el tiempo de remisión, la tolerancia y los resultados. Correlacionar todos estos parámetros anteriores con la fluorescencia de las lesiones.

2. Estudiar, aplicar, sintetizar y establecer el papel de la TFD en indicaciones diferentes de las habituales y su relación con la imagen de

fluorescencia, con especial hincapié en el psoriasis de uñas, patología habitualemente resistente a los tratamientos convencionales.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## 1.PACIENTES

### 1.1. Pacientes con queratosis actínicas ( QA)

Realizamos un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional de los pacientes con QA tratados con TFD en nuestro Hospital entre Mayo de 2005 y Mayo de 2007. Se incluyeron los pacientes con más de cinco QA no hipertróficas que no habían recibido otros tratamientos al menos en el mes anterior a la sesión de TFD. El diagnóstico de las QA se fundamentó en criterios clínicos y sólo en algunos casos aislados se recurrió al estudio histológico. Todos los pacientes en el momento de la inclusión cumplían los criterios de la FDA. En esta revisión posterior de los pacientes se excluyen además aquellos pacientes con lesiones pigmentadas o inmunodeprimidos, bien por razones terapeúticas o enfermedad. A todos se les proporcionó información verbal y escrita del tratamiento que se les iba a realizar. Se describe la edad, sexo y localización de las lesiones. Se agrupan las áreas según se tratan habitualmente en la práctica clínica en tres: cuero cabelludo, cara y dorso de manos.

### 1.2. Pacientes con otras dermatosis

Con respecto a los pacientes con dermatosis diferentes del CBC y las QA, realizamos un estudio prospectivo, descriptivo, observacional y abierto. En el momento de iniciar este estudio, la EB no era una indicación aprobada. Durante su realización, en el año 2007[44], se aprobó la TFD para su tratamiento. Hemos decidido incluirla en este apartado, ya que es como inicialmente se consideró. Se consideraron **criterios de inclusión:**

- Pacientes con un diagnóstico clínico correcto.

- Pacientes que no hayan respondido al menos a dos tratamientos usados de forma habitual para tratar su dermatosis durante un tiempo adecuado.
- Pacientes con suficiente capacidad para seguir las instrucciones.
- Consentimiento informado.

Por el contrario, se consideraron **criterios de exclusión:**

- Los criterios considerados por la FDA[151].
- Pacientes con poco cociente intelectual y mala comprensión del tratamiento.

El número de pacientes correspondientes a cada una de las patologías dermatológicas y a sus diferentes subtipos o estadios de enfermedad se muestran en la tabla IX. La tabla X resume las características de la muestra. La tabla XI resume las características de los pacientes recopilados con PsU.

## 1.3. Muestra seleccionada

Nuestros criterios de selección, determinaron que durante el período comprendido entre mayo de 2005 y mayo de 2007 se trataran en nuestra unidad de TFD 57 pacientes con múltiples QA, y entre junio de 2005 y septiembre de 2007, 54 pacientes con 16 dermatosis diferentes, más 12 pacientes afectos de psoriasis ungueal. Es importante reseñar que al tratarse de un estudio de cohortes o casos, prospectivo, la falta de aleatorización en la selección de los pacientes y de un grupo control ( el paciente es el propio control), hace que los resultados deban ser analizados con más cautela que si se tratara de un ensayo clínico. Sin embargo, este tipo de estudio presenta las ventajas de su más fácil

realización y menor coste. Por otro lado, en el caso de las nuevas indicaciones, las cohortes son de pequeño tamaño, pero se trata de dermatosis o bien muy infrecuentes o bien que excepcionalmente no responden a los tratamientos habituales, por lo que reunir un grupo con estas características es difícil y hace adquirir mayor importancia relativa a la muestra.

**TABLA IX. NÚMERO DE PACIENTES CORRESPONDIENTES A CADA UNA DE LAS PATOLOGÍAS DERMATOLÓGICAS Y A SUS DIFERENTES SUBTIPOS O ESTADIOS**

---

- Enfermedad de Bowen: 8 pacientes
- Verrugas vulgares: 8 pacientes
- Poroqueratosis actínica superficial diseminada: 6 pacientes
- Alopecia areata: 6 pacientes
- Linfoma cutáneo de células T en fase de placa: 5 pacientes
- Psoriasis
    - Vulgar: 4 pacientes
    - Ungueal: 14 pacientes
- Enfermedad de Hailey-Hailey: 4 pacientes
- Vitiligo facial: 3 pacientes
- Liquen escleroso y atrófico: 2 pacientes
    - Genital: 1 paciente
    - Extragenital: 1 paciente
- Hidrosadenitis supurativa: 2 pacientes
- Lupus eritematoso cutáneo crónico: 2 pacientes.
    - Forma localizada: 1 paciente
    - Forma generalizada: 1 pacientes
- Enfermedad de Paget vulvar: 1 paciente.
- Necrobiosis lipoidica: 1 paciente
- Pitiriasis liquenoide crónica: 1 paciente
- Mucinosis folicular: 1 paciente
- Síndrome de Papillon-Lefevre: 1 paciente

**TABLA X. NÚMERO TOTAL DE PACIENTES CON CADA PATOLOGÍA, EDAD Y SEXO DE LOS MISMOS, TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y PACIENTES BIOPSIADOS**

| PATOLOGÍA | NÚMERO/ SEXO | EDAD MEDIA ( RANGO) | TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y RANGO (meses) | BIOPSIADOS |
|---|---|---|---|---|
| Bowen | 6M/2V | 74.25 (62-82) | 6.5 (1-18) | 8 (100%) |
| Verrugas | 7M/1V | 38.75 (26-47) | 27.75 (12-40) | 0 (0%) |
| PASD | 5M/1V | 66.67 (55-74) | 41.33 (60-28) | 5 (83.4%) |
| Alopecia areata | 4M/2V | 44.17 (26-70) | 48.33 (14-144) | 1 (20%) |
| LCCT | 3M/2V | 40.0 (30-45) | 47.2 (12-120) | 5 (100%) |
| Psoriasis | 2M/2V | 32 (27-37) | 90.25 (20-200) | 2 (50%) |
| Hailey-Hailey | 2M/1V | 38 (26-45) | 10.34 (3-40) | 3 (100%) |
| Vitíligo | 3V | 34 (26-48) | 17.7 (14-23) | 1 (33%) |
| LEA | 2M | 66 (70-72) | 14.5 (7-22) | 2 (100%) |
| Hidrosadenitis supurativa | 2M | 45 (48-52) | 57 (39-75) | 0 (0 %) |
| LEDC | 1M/1V | 50 (47-53) | 56 (48-64) | 2 (100%) |
| Paget | 1M | 72 | 36 | 1 (100%) |
| Necrobiosis lipoidica | 1M | 45 | 65 | 1 (100%) |
| PLC | 1M | 57 | 12 | 1 (100%) |
| Mucinosis folicular | 1M | 75 | 56 | 1 (100%) |
| Papilon-Lefevre | 1V | 37 | 360 | 1 (100%) |
| TOTAL: 18 | 57 | 53.25 | 54.2 | 79.8% |

**TABLA XI. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON PSORIASIS DE UÑAS Y NAPSI PREVIO AL TRATAMIENTO.**

| PAC.NUM | SEXO/EDAD | PASI | TRATAMIENTOS PREVIOS PARA EL PSORIASIS DE UÑAS | UÑAS AFECTADAS Y TRATAMIENTO RECIBIDO | | NAPSI TOTAL ( MATRIZ+ LECHO) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | DERECHA | IZQUIERDA | DERECHA | IZQUIERDA |
| 1 | V/59 | 10 | Corticoides tópicos, antifúngicos | 5, TFD | 3, LCP | 21( 10+11) | 12 ( 6+6) |
| 2 | V/ 30 | 12 | Corticoides tópcos, calcipotriol | 5, TFD | 5, LCP | 16( 10+6) | 19( 10+9) |
| 3 | V/57 | 6 | Corticoides tópicos e inyectados, calcipotriol | 5, TFD | 5, LCP | 14( 4+10) | 14( 6+9) |
| 4 | M/ 34 | 0 | Corticoides tópicos, calcipotriol | 5, TFD | 5, LCP | 23( 10+13) | 22( 15+7) |
| 5 | V/62 | 4 | Corticoides tópicos, calcipotriol, tazaroteno | 2, TFD | 1, LCP | 7( 3+4) | 6 (3+3) |
| 6 | M/37 | 14 | Corticoides tópicos, calcipotriol | 4, TFD | 4, LCP | 8(3+5) | 11(7+4) |
| 7 | V/ 28 | 10 | Corticoides tópicos, calcipotriol | 5, TFD | 4, LCP | 12 ( 10+2) | 13( 12+1) |
| 8 | M/ 29 | 0 | Corticoides tópicos, calcipotriol, tazaroteno | 5, TFD | 5, LCP | 9 ( 5+4) | 12 ( 6+6) |
| 9 | V/39 | 18 | Corticoides tópicos, calcipotriol, tazaroteno | 5, LCP | 5, TFD | 9(8+1) | 19( 14+5) |
| 10 | M/36 | 12 | Corticoides tópicos, calcipotriol | 5, LCP | 5, TFD | 16 (11+5) | 16( 11+5) |
| 11 | M/ 56 | 6 | Corticoides tópicos, calcipotriol, tazaroteno | 5, TFD | 5, LCP | 21( 16+10) | 16( 9+7) |
| 12 | M/ 26 | 8 | Corticoides tópicos, calcipotriol | 1, LCP | 2, TFD | 4 ( 3+1) | 10( 7+3) |
| 13 | V/ 70 | 16 | Corticoides tópicos, calcipotriol | 5, LCP | 5, TFD | 37( 19+18) | 36(18+18) |
| 14 | V/ 53 | 14 | Corticoides tópicos, calcipotriol, tazaroteno | 5, TFD | 5, LCP | 31 ( 19+12) | 33( 20+13) |
| MEDIA-RANGO | 8V/6M 44(26-70) | 9,29 (0-18) | | 62 uñas 46 TFD 16 LCP | 59 uñas 15 TFD 44 LCP | 16,65 (9,36+7,29) | 17,12 (10,21+6,79) |

**TABLA XII. TRATAMIENTO ASIGNADO A CADA DERMATOSIS, PERIODICIDAD DE LAS SESIONES, TIEMPO DE OCLUSIÓN DEL MAL Y NÚMERO TOTAL DE SESIONES.**

| PATOLOGÍA | FUENTE DE LUZ | TIEMPO DE OCLUSIÓN DEL MAL | PERIODICIDAD DE LAS SESIONES | NÚMERO TOTAL DE SESIONES (MEDIA) |
|---|---|---|---|---|
| Bowen | Roja | 3 horas | 1/semana | 2 |
| Verrugas | LCP | 3 horas | 1/semana | 4.88 |
| PASD | Roja | 3 horas | 1/2 semanas | 6.17 |
| Alopecia areata | Roja | 3 horas | 1/4 semanas | 8.17 |
| LCCT | Roja | 3 horas | 1/4 semanas | 5.8 |
| Psoriasis | Roja/LCP | 3 horas | 1/ 2 semanas | 1 |
| Hailey-Hailey | Roja | 3 horas | NA | 1 |
| Vitíligo | Roja | 1.5 horas | 1/4 semanas | 6 |
| LEA | LCP | 3 horas | 1/2 semanas | 4.5 |
| Hidrosadenitis supurativa | LCP | 3 horas | 1/2 semanas | 6 |
| LEDC | Roja | 3 horas | 1/ 2 semanas | 9 |
| Paget | Roja | 3 horas | 1/2 semanas | 3 |
| Necrobiosis lipoidica | Roja | 3 horas | 1/ 2 semanas | 6 |
| PLC | LCP | 3 horas | NA | 1 |
| Mucinosis folicular | Roja | 3 horas | NA | 1 |
| Papilon-Lefevre | Roja | 3 horas | 1/ 2 semanas | 6 |

## 2. VALORACIÓN CLÍNICA Y PROCESO DE TRATAMIENTO

### 2.1. Pacientes con múltiples queratosis actínicas (QA)

A los pacientes con QA se les trató por zonas, bien sea porción superior del cuero cabelludo, la cara o el dorso de las manos. La evaluación previa de las lesiones se realizó mediante la clínica, la fotografía digital y la fotografía de fluorescencia. Se midió la afectación en porcentaje de área afectada visualmente y mediante la palpación de las lesiones de acuerdo con el método propuesto por Olsen et al[158]. Se clasificó así la afectación de los pacientes en cuatro grados:

- Grado 1, hasta un 25 % del área tratada afecta por QA.
- Grado 2, de un 25 a un 50% del área tratada afecta por QA.
- Grado 3, de un 50 al 75% del área tratada afecta por QA.
- Grado 4, de un 75 a un 100% del área tratada afecta por QA.

Todos los pacientes afectos de QA fueron sometidos al mismo proceso de tratamiento. Antes de aplicar la TFD se limpió el área a tratar con suero salino y se cureteó la zona en caso de presencia de pequeñas costras o hiperqueratosis. Se aplicó una capa de 1 mm de espesor de MAL ( Metvix®, Galderma) en todo el área. Se ocluyó durante 3 horas con un film adhesivo ( Tegaderm®) y se cubrió con un apósito blanco opaco para evitar la inactivación del MAL por la luz visible. Pasadas las tres horas se retiró la oclusión y se limpió la zona ocluida con suero salino. Inmediatamente después se sometió la zona a irradiación con luz roja de 630 nm ( Ankilite®), situada a 5-8 cm, durante 7.5 minutos a 37 J/cm2.

La sesión de TFD se repitió a las 3 semanas, siguiendo el mismo procedimiento.

**- Valoración clínica: ausencia de métodos objetivos.**

El problema fundamental a la hora de efectuar una valoración clínica de los pacientes con múltiples QA y con otras dermatosis es la carencia de uniformidad entre los diversos estudios y la falta de un método objetivo para determinar el grado o severidad de afectación. La técnica ideal sería aquella rápida y fácil de realizar y que tuviera buena reproductividad.

En este estudio hemos divido a los pacientes con múltiples QA por porcentaje de área afectada del total de la zona a tratar. Se aplicó un método sencillo basado en la observación clínica de las lesiones y su palpación[19]. De esta forma se dividió a los pacientes en cuatro grupos de afectación. El dividir a los pacientes en más grupos supondría una mayor precisión a la hora de clasificarlos, pero implica una pérdida de potencia estadística a la hora de analizar los datos y una dificultad en la reproductividad de la clasificación.

Finalmente apuntar que, en todos los casos, la determinación del grado de afectación fue realizada por el mismo observador, con lo que los criterios empleados fueron siempre los mismos. Sin embargo, existe la posibilidad de un sesgo por expectativa previa, es decir, que la valoración final podría verse influida por lo que se esperaba encontrar.

**- Proceso de tratamiento: según estudios previos.**

La pauta de tratamiento en dos sesiones de TFD se basa en numerosas guías de tratamiento, de consenso, publicados por expertos

mundiales en esta técnica[38,157]. La separación entre las dos sesiones no está tan consensuada, en general la pauta más defendida es cada 2-3 semanas, pero hay autores que aplican incluso cada 4 semanas. No hay estudios realizados que demuestren la superioridad de una pauta respecto a otra. Hemos elegido 3 semanas por ser un espacio de tiempo que permite la recuperación de la irritación y las costras derivadas de la TFD para la siguiente sesión, así como por la limitación de tiempo para tratar a los pacientes. La forma de aplicación del MAL ( Metvix®) es la recomendada por el laboratorio que lo comercializa ( capa de 1mm y oclusión de 3 horas) y la dosificación de la lámpara de luz roja ( Akilite®) a 37J/cm2 durante 7.5 minutos viene programada por defecto. No la hemos variado en ninguno de los trabajos que hemos realizado con ella para no introducir sesgos en la valoración de los resultados.

**2.1. Pacientes con otras enfermedades dermatológicas**

La valoración clínica de los pacientes con otras dermatosis se realizó en función del grado de severidad de la enfermedad y su ausencia de respuesta a los tratamientos habituales. Al ser un tratamiento que se aplica en pequeñas áreas no usamos índices específicos de cada enfermedad, que tienen en cuenta la extensión global de la misma. Se optó por tratar un área afecta con TFD y mantener el resto de las áreas o área como control. La valoración previa y posterior al tratamiento se realizó mediante fotografía digital y de fluorescencia. Posteriormente se evaluó según el criterio del investigador. Todos los pacientes afectos de cada una de las 16 patologías dermatológicas recibieron como

fotosensibilizante tópico MAL, extendido en una capa de 1 milímetro de espesor. Se ocluyó a los pacientes con un film transparente adhesivo durante 3 horas, salvo en los pacientes afectos de vitíligo en los que se hizo sólo durante 90 minutos. Las fuentes de luz utilizadas fueron dos, y los pacientes afectos de una determinada patología recibieron siempre sólo una de ellas: luz roja 630 nanómetros (Akilite®) o LCP 595 nanómetros (Candela®). La asignación de una o de otra dependió, fundamentalmente, de la distribución de las lesiones, de la tolerancia y de su localización. La periodicidad de las sesiones fue mensual, salvo en los pacientes con lupus cutáneo, poroqueratosis actínica superficial diseminada y liquen escleroso y atrófico, que fue quincenal. Las verrugas virales se trataron semanalmente. El número de sesiones aplicadas fueron las necesarias para obtener curación o en su defecto un mínimo de seis y un máximo de doce. La tabla XII muestra el tratamiento asignado a cada dermatosis, tiempo de oclusión del MAL, la periodicidad de las sesiones y el número total aplicado. En los pacientes afectos de PsU, al existir una escala objetiva para evaluar las lesiones ( NAPSI) y múltiples lesiones en un mismo paciente, este procedimiento se modificó ligeramente, aprovechando para realizar un estudio intrapaciente con comparación derecha izquierda. Decidimos de forma aleatoria tratar una mano con MAL ( Metvix®) y la otra con LCP 595 nm ( Vbeam®, Candela Corporation®), aplicando siempre el mismo tratamiento siempre en cada mano. Las matrices tratadas con TFD fueron ocluidas con MAL y un parche bioahesivo ( Askina®) durante tres horas. Posteriormente se aplicó LCP, tanto en las

matrices ocluidas como en las que no lo fueron, a dosis subpurpúricas ( 7mm, 6 ms, 9J/cm2, delay 1.5 ms, criogeno 40), tres pulsos solapados en cada matriz ungueal. Se aplicó este tratamiento de forma mensual durante un periodo de seis meses.

La determinación del grado de afectación ungueal de los pacientes se realizó mediante el NAPSI y fotografía digital antes y después de cada sesión al inicio del tratamiento, a los 3 y a los 6 meses. Las puntuaciones en la escala NAPSI fueron divididas en matriz, lecho y total o global ( la suma de matriz más lecho). Evaluamos la suma total de puntuaciones NAPSI que recibían cada uno de los tratamientos y su desglose en suma de puntuaciones con LCP y con TFD. También calculamos la puntuación NAPSI más frecuente (moda) a los 0,3 y 6 meses.

**- Valoración clínica y proceso de tratamiento: ausencia de experiencia previa y métodos uniformes.**

El problema fundamental a la hora de efectuar una valoración clínica en una determinada enfermedad es la ausencia de uniformidad entre los diversos estudios. Esto explica que nos limitemos a describir el grado de afectación cutánea y comparemos con las áreas no tratadas. El seguimiento fotográfico digital nos permite comparar las imágenes clínicas a lo largo del tratamiento, la evaluación por diferentes observadores y la demostración objetiva del efecto obtenido. En general, estos métodos son subjetivos y se desconoce su grado de reproductibilidad.La evaluación según criterio del investigador introduce un sesgo de expectativa, es decir, que evalúe según lo que se espera encontrar.

La forma de aplicación del FS tópico y la luz roja está estandarizada para las indicaciones aprobadas. Se sometió a todos los pacientes a un tiempo de incubación igual al de las indicaciones aprobadas: 3 horas[19,44,122,15]1. En el caso de los pacientes con vitíligo, se consideró un período de incubación inferior de 90 minutos por el hipotético riesgo de quemadura, si bien la luz utilizada no es ultravioleta y no afecta a la melanina.

Las sesiones se aplicaron mensualmente de forma aleatoria, ya que no hay nada previamente descrito en la literatura ni un consenso. La mayoría de las periodicidades de las sesiones en indicaciones no aprobadas en la literatura revisada oscilan entre los 15 días y un mes[120,152]. Además la periodicidad mensual de las sesiones es más cómodo para el paciente porque ha de acudir al hospital y permite un mejor cumplimiento terapéutico. En algunos casos se hizo cada 15 días, en el caso del LEDC y el LEA a petición de los propios pacientes, y en el de la PASD por la extensión de la enfermedad, para abreviar el tiempo de tratamiento. Las verrugas se trataron semanalmente, siguiendo el protocolo propuesto por un importante autor en TFD[122] y por la mayoría de los ensayos clínicos publicados[123-125]. En el caso de las VV, el tratamiento está más o menos estandarizado.

La elección del LCP como fuente de luz se hizo en función de la localización de las lesiones, su distribución y la tolerancia a la exposición a la luz. El LCP es, en general, mejor tolerado que la luz roja. Además permite tratar lesiones dispersas por todo el tegumento, como fue el caso

de la PLC. La luz roja en las localizaciones genitales fue muy mal tolerada, mientras que el LCP permitió tratar a los pacientes, así como focalizar la fuente de luz en las áreas a tratar y no en las sanas. Fue el caso de la hidrosadenitis y el LEA. Su uso en las verrugas se debía al mismo motivo, existían varias publicaciones previas en las que se exponía la mala tolerancia a la luz roja[120,123-125]. En el caso del LEA y la enfermedad de Paget de la vulva fue necesario, además, el uso de anestesia intralesional previa en el área a tratar.

Los parámetros utilizados son similares a los publicados en estudios previos de TFD usando LCP como fuente de luz[20,21,122]. Se utilizan dosis subpurpúricas con la intención de que el LCP sea una fuente de luz para los tejidos, y no se produzca el daño en los vasos. Nuestra idea fue iluminar todo el área a tratar, por ello seleccionamos una superposición del 50%.

## 2.3. Fuentes de luz

Las características de cada uno de las fuentes de luz administradas y su metodología se resumen a continuación:

**-Luz roja:** La lámpara empleada fue una luz emisora de diodos en la longitud de onda de la luz roja a 630 nm (Akilite®), siempre programada usando los mismos parámetros: intensidad 37J/cm2, 7.5 minutos. Estos parámetros vienen programados por defecto en la lámpara, pues son los considerados como estándar para el tratamiento de las indicaciones aprobadas (epitelioma basocelular y queratosis actínicas). La lámpara se sitúa paralela al área a tratar, a una distancia de entre 5 y 7 centímetros.

**- Láser de colorante pulsado:** En casos seleccionados, siempre de dermatosis no aprobadas, se utilizó como fuente de luz LCP a dosis subpurpúricas. Se utilizó un láser Vbeam® (Candela®) con una longitud de onda de 595 nm. Siempre se usaron los mismos parámetros: un spot de 7 milímetros, 6 ms de duración del pulso, intensidad a 9 J/ms, delay de 40 ms y criógeno a 30 de intensidad. Se aplicó el láser en el área a tratar, superponiendo los disparos un 50 %.

**2.4. Anestesia intralesional:**

En algunos casos aislados de dermatosis no aprobadas, la tolerancia a la exposición a la fuente de luz fue mala. Cuando fue posible por el tamaño del área a tratar, la valoración del riesgo beneficio y la inexistencia de contraindicaciones, se usó anestesia intralesional. Se aplicó una inyección intradérmica de Mepivacaina al 2%.

**3. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA.**

**3.1. Pacientes con múltiples queratosis actínicas ( QA)**

Los pacientes con QA fueron evaluados cada 3 meses después del tratamiento y se les clasificó en respuesta parcial si disminuyeron las QA menos de un 50% ( un intervalo de grado de afectación) y respuesta completa si disminuyeron de un 50 a un 75% ( dos intervalos de grado de afectación). Se evaluó, asimismo, el número de sesiones aplicadas y en qué momento el dermatólogo consideró aplicar de nuevo tratamiento para las QA ( periodo de remisión), bien sea TFD o cualquier otro. Respecto a la fluorescencia de las lesiones, se comparó la previa al tratamiento con la fluorescencia tras la primera sesión de TFD. Se clasificó así a los pacientes

en tres grupos: no disminución o aumento del área de fluorescencia tras una sesión, mediana disminución ( un intervalo de disminución) del área de fluorescencia tras una sesión y alta disminución del área de fluorescencia ( dos intervalos de disminución) tras una sesión. Se recopilaron los efectos adversos graves, diferentes de las costras, eritema, edema o hiperpigmentación típicas de la TFD. Por último se analizó la tolerancia subjetiva del tratamiento, dividiéndola en tres parámetros, buena, regular y mala, valorada según cada paciente.

**- Evaluación de la respuesta : ausencia de métodos objetivos**

El problema fundamental que nos encontramos a la hora de evaluar la eficacia del tratamiento de los pacientes afectos de múltiples QA fue la inexistencia de un método estandarizado que nos permitiera valorar los resultados de una forma objetiva. Este hecho se explica, en gran parte, por la falta de uniformidad en los criterios de valoración de clínica de las QA. Así, muchos autores se limitan describir la respuesta contando el número de lesiones antes y después de las sesiones de TFD, incluso en algunos casos independientemente de la localización. Nosotros hemos preferido valorar la eficacia del tratamiento en función de la mejoría en la extensión de la afectación, utilizando diversas categorías según el porcentaje de mejoría, de forma similar a otras dermatosis evaluadas en la práctica habitual, como la psoriasis o la dermatitis atópica .

En nuestro estudio, para evaluar la eficacia del tratamiento, comparamos el grado de extensión de las lesiones por áreas sometidas a las sesiones de TFD, al comienzo y al final del tratamiento. Al tratarse de

un estudio retrospectivo, la respuesta al tratamiento es evaluada siempre cuando éste ha finalizado y se evalúa hasta el momento en que se decide tratar de nuevo las QA en la misma localización ( periodo libre de síntomas). No hay por tanto pacientes que no hayan completado un seguimiento hasta una nueva sesión, ya que no se seleccionan para el estudio. Esto puede implicar, como ya se comentó anteriormente, un sesgo en el seguimiento y en la valoración de la respuesta, ya que no se evalúan las razones de abandono del tratamiento. Sin embargo, para comparar los resultados de unos pacientes con otros, es necesario homogeneizar criterios y desestimar a los que no realizan el mismo tratamiento y/o seguimiento.

Para evaluar la respuesta al tratamiento se estableció un periodo de seguimiento, tras el tratamiento, cada tres meses, de forma aleatoria y se clasificó a los pacientes en dos grados de mejoría, según el porcentaje de remisión en la extensión de las QA. Para simplificarlo, dividimos sólo en dos categorías, respuesta parcial o mejoría menor del 50% de las lesiones y respuesta completa o mejoría mayor o igual del 50% de las lesiones.

La forma elegida de evaluar la tolerancia al tratamiento, es de nuevo criterio del investigador, puesto que no hay una manera estandarizada. Los pacientes dividen las dos sesiones aplicadas según su tolerancia en buena, regular o mala, y éstas se correlacionan con las localizaciones. El objetivo es evaluar, en general, si unas localizaciones se toleran mejor que otras. Esta puntuación subjetiva dada por los pacientes cuenta con la desventaja de no ser una medida objetiva y al ser una comparación inter-

sujeto limita la capacidad de extraer conclusiones firmes. Sin embargo, es una limitación presente siempre a la hora de evaluar la tolerancia de los tratamientos por el propio sujeto.

### 3.2. Pacientes con otras enfermedades dermatológicas

En los pacientes con otras afectaciones dermatológicas, para evaluar la eficacia del tratamiento con TFD se evaluó la severidad antes y después del tratamiento. La evaluación de la respuesta sólo se realizó en los pacientes que completaron el tratamiento. Se consideró que el paciente completó el tratamiento cuando se llegó a una respuesta completa de la enfermedad (mejoría mayor o igual que el 75% de la afectación basal), o cuando las lesiones se estabilizaron o empeoraron a pesar de cumplir un mínimo de seis sesiones. Por el contrario, el tratamiento no se consideró completado cuando se produjo una interrupción del mismo por la aparición de efectos secundarios o por abandono voluntario del paciente. La evaluación de la respuesta al tratamiento se hizo de la siguiente forma:

- Respuesta completa: remisión mayor o igual del 75% respecto al grado de afectación basal.
- Respuesta parcial: remisión menor del 75% y mayor del 50% respecto al grado de afectación basal.
- Respuesta incompleta: remisión menor del 50% respecto al grado de afectación basal.

Durante el periodo de seguimiento de los pacientes se valoró la recaída tras el tratamiento en los casos en los que se obtuvo una respuesta completa o parcial. Se clasificaron así en tres grupos:

- Recaída precoz: antes de los tres meses de haber completado el tratamiento.
- Recaída tardía: aquella que se produce entre los tres y los seis meses después de haber finalizado el tratamiento.
- Ausencia de recaída: no reaparece la enfermedad durante un periodo igual o superior a los seis meses.

Los resultados del tratamiento se muestran en la tabla XVI. Se evaluó la tolerancia subjetiva al tratamiento de los pacientes de forma sencilla, pidiéndoles que la clasificaran en buena, mala o regular. En los casos en que ésta fue mala, se especificó si permitió o no terminar el tratamiento ( la exposición de 7.5 minutos a la luz o el tratamiento con el láser de colorante pulsado). Se señalaron los pacientes que no completaron el tratamiento y las causas de ello. Además de la mala tolerancia, se incluyen los efectos adversos.

**- Evaluación de la respuesta: ausencia de métodos objetivos**

Cuando evaluamos la respuesta al tratamiento en cada una de las enfermedades no encontramos un método uniforme y estandarizado que nos permitiera valorar los resultados. Así, muchos autores se limitan a describir la respuesta al tratamiento utilizando grados aleatorios de mejoría no cuantitativos, como curación, mejoría, empeoramiento, etc. Mientras que otros valoran la mejoría según el grado de extensión de la enfermedad.

La evaluación de la respuesta sólo la hemos realizado en los pacientes que completaron el tratamiento. Se seleccionaron 6 sesiones, de

forma aleatoria. Las indicaciones aprobadas para este tratamiento, epitelioma basocelular, queratosis actínicas y enfermedad de Bowen, responden en 2 sesiones. Pensamos que un margen de 4 sesiones más es suficiente y que si una dermatosis para responder a la TFD necesita más de 6 sesiones, el tratamiento, probablemente, no es rentable en tiempo. Cuando apareció respuesta completa de la enfermedad antes de las 6 sesiones también se consideró completado el tratamiento. Por el contrario, se consideró el tratamiento incompleto cuando se produjo una interrupción del mismo por efectos secundarios o de forma voluntaria.

Para evaluar la respuesta al tratamiento, establecimos tres grados de mejoría ( respuesta completa, parcial e incompleta) según el porcentaje de remisión en la extensión y/o severidad de la enfermedad.

Dentro de la evaluación de la respuesta consideramos también el tiempo de remisión de la enfermedad, como parte de la valoración del efecto terapéutico obtenido. Se sometió a los pacientes a un periodo de seguimiento mínimo de 6 meses, clasificando las recaídas en precoces antes de los 3 meses y tardías de los 3 a los 6 meses. Si la respuesta obtenida perdura más allá de los 6 meses, hablamos de ausencia de recaída.

La TFD durante la exposición a la luz produce habitualmente molestias en los pacientes de intensidad variable. En este trabajo evaluamos la tolerancia según los pacientes. Así se les pide, después del tratamiento, que la clasifiquen de forma sencilla en tres grupos: buena, mala o regular. Consideramos importante señalar en qué casos la mala

tolerancia impide completar el tratamiento. La tolerancia al tratamiento es importante a la hora de valorar su posible indicación, que es lo que desarrollamos en este trabajo.

**- Psoriasis ungueal: excepción en la forma de evaluación del tratamiento por existir una escala objetiva de medida.**

No existe otra escala objetiva, numérica y reproducible en la literatura revisada para evaluar el grado de severidad del PsU además del NAPSI. Mediante la realización de fotografía digital a cada uña antes de cada una de las sesiones se permite cuantificar el NAPSI de forma retrospectiva y comparar las evolución de las uñas a lo largo del tratamiento.

Decidimos evaluar a los pacientes durante un periodo global de 6 meses por ser éste el tiempo que tarda en crecer una uña de una mano de matriz a hiponiquio, es decir, es el tiempo que tarda en renovarse completamente. Puesto que nosotros tratamos la matriz, necesitamos ese tiempo para evaluar la respuesta de la uña al completo. La forma de calcular el NAPSI, sumando puntaciones de matriz más lecho, nos permitió evaluar dichas afecciones por separado. Esto es importante, sobre todo con el sistema de tratamiento utilizado. Aparentemente tratar la matriz y que el MAL penetre en la matriz es viable, pero siempre queda la duda racional de que realmente el LCP y el MAL estén penetrando lo suficiente para alcanzar el lecho de la uña. Si los parámetros que evalúan el lecho ungueal se modifican a lo largo del tratamiento, será que el LCP y/o el MAL están haciendo efecto sobre ellos y sino, probablemente el efecto sea nulo.

De forma análoga, se desglosa las puntuaciones en LCP y TFD. Puesto que la diferencia entre ambos tratamientos es sólo el uso del MAL como FS ( el LCP se utiliza igual y con los mismos parámetros), si hay diferencias entre ambos tratamientos posiblemente será por la adicción del MAL y si no las hay, probablemente será porque el MAL no está jugando ningún papel en la respuesta. Se calcula el NAPSI más frecuente a los 0, 3 y 6 meses para valorar la evolución del mismo con el tratamiento.

Decidimos tratar al mismo paciente con ambos tratamientos, uno en las uñas afectas de una mano y el otro en las uñas afectas de la otra mano, con el objetivo de aleatorizar y homogeneizar nuestra muestra. La comparación de tratamientos intra-paciente, nos permite evitar la variabilidad inter-sujeto a la hora de interpretar los resultados obtenidos. La fuente de luz se aplicó sobre la matriz y el lecho subyacente por ser la zona en la que se genera la uña, la lámina no se trató por ser un tejdo ya inerte, carente de celularidad, sobre el que ya los tratamientos no son eficaces.

El tiempo de oclusión del MAL fue de 3 horas. Se eligió así por ser el que ocluimos a todos los pacientes para el tratamiento con TFD por diversas patologías, así como un tiempo que permite aplicar el tratamiento en la mismo día que el paciente acude al hospital. Si comparamos con el único estudio encontrado en la literatura revisada al respecto es un tiempo pequeño de oclusión. Estos autores encuentran una penetración máxima de ALA en la lámina ungueal a las 48-72 horas, si bien, se realizó in vitro y además MAL es mucho más lipofílico y penetra mejor en los tejidos. Quizá

habría que haber comparado el tratamiento con TFD variando los tiempos de oclusión para concluir si realmente el MAL añade eficacia al LCP.

Los parámetros elegidos para el LCP son habituales en la práctica cuando no queremos tener acción directa sobre los vasos para su coagulación y destrucción. Cuando esto se produce se aprecia la formación de una púrpura en la zona tratada de forma inmediata, por eso nuestros parámetros se denominan subpurpúricos. Son similares, por un lado, a los utilizados en estudios previos para tratar el psoriasis en placas con LCP con buenos resultados; pero además, también son similares a múltiples estudios de TFD en los que se ha utilizado el LCP como fuente de luz con éxito. Se trató a los pacientes mensualmente de forma arbitraria, por considerarla eficaz ya que la uña crece lentamente y para favorecer el cumplimiento del tratamiento y la asistencia de los paciente al hospital. Elegimos 6 meses para evaluar la respuesta por ser éste el tiempo que tarda una uña en renovarse completamente, de la matriz al hiponiquio.

## 4. EVALUACIÓN DE LA FLUORESCENCIA

Justo antes de la exposición a la luz y tras la oclusión con MAL, en los pacientes con QA, se realizó una fotografía de fluorescencia con una cámara (Olympus® C5060) acoplada a unos flashes ultravioletas de 400 nm (ClearStone VD-DA digital system®). La fluorescencia previa del área a tratar se midió también en porcentaje de área afecta que exhibía fluorescencia. Se clasificó en tres grupos:

- Grupo 1, hasta un 30% del área a tratar presenta fluorescencia.
- Grupo2, de un 30 a un 70% del área a tratar presenta fluorescencia.

- Grupo 3, de un 70 a un 100% del área a tratar presenta fluorescencia.

En el resto de las dermatosis, la fluorescencia de las lesiones se evaluó con el mismo sistema de fotografía digital, igualmente, antes de cada sesión y después de la oclusión del MAL. Se compararon con las fotografías clínicas correspondientes y se evaluó su evolución a lo largo del proceso de tratamiento. Se clasificaron las lesiones en fluorescencia positiva o negativa. Las que exhibían fluorescencia positiva se clasificaron según su delimitación respecto a las lesiones clínicas en diagnóstico fotodinámico exacto o inexacto. Las lesiones con diagnóstico fotodinámico exacto son aquellas que coincidieron perfectamente la imagen clínica y la de fluorescencia. Por último, las lesiones que tenían diagnóstico fotodinámico exacto, se clasificaron en dos subgrupos de nuevo. Las que evolucionan de forma paralela a la respuesta clínica se designaron como correlación fotodinámica positiva y las que no lo hicieron fueron denominadas correlación fotodinámica negativa. En los casos que no fue posible evaluar los parámetros anteriores, éstos se clasificaron como no especificados. La tabla XII resume la forma de evaluar la fluorescencia.

**- Evaluación de la fluorescencia mediante fotografía digital en pacientes con múltiples QA.**

La valoración de la fluorescencia se hizo, de nuevo, por el mismo observador, buscando un método rápido, reproducible y sencillo y buscando suficiente potencia estadística para analizar los datos obtenidos. No existe una forma objetiva y consensuada de medir la fluorescencia

inducida por porfirinas. Existe un estudio publicado en 2004[158] en el que utilizan un sistema ( Meidekonos AB®) que consta de dos lámparas, una para aplicar la TFD con diferentes filtros y otro con luz ultravioleta equipado con fotografía digital para el diagnóstico de fluorescencia. Miden la intensidad de fluorescencia seleccionando determinados puntos de las imágenes secuenciales mediante un programa informático, y posteriormente les asignan unos valores numéricos según la intensidad de la fluorescencia. Nuestro estudio no se interesa por la intensidad de la fluorescencia, sino por el área que emite fluorescencia dentro del área ocluida con MAL. El hecho de aplicar MAL sólo en las lesiones visibles produce un sesgo en la evaluación de la fluorescencia, puesto que hay lesiones subclínicas capaces de emitir fluorescencia. Pensamos, como estos mismos autores demuestran, que la intensidad de la fluorescencia es un parámetro lábil, y se ve afectada por una serie de factores como la temperatura de la piel y la difusión del oxígeno. Nosotros sólo la utilizamos como localizador de las lesiones, antes del tratamiento y antes de la segunda sesión, a las tres semanas, con el objetivo principal de mejorar el diagnóstico clínico y valorar si se relaciona con la respuesta al tratamiento. En el futuro, quizá se podría mejorar la medición de las áreas de fluorescencia mediante software específicamente diseñados, que actualmente, no se hayan disponibles en el mercado, y se evitaría así el sesgo del observador.

De forma análoga a la valoración clínica de las QA, no existe un criterio uniforme para evaluar la fluorescencia. Puesto que el objetivo de

nuestro estudio es relacionar el área inicial que emite fluorescencia y su disminución tras la primera sesión, con la respuesta al tratamiento, se clasificó en función de estos objetivos. El área de fluorescencia se dividió, por tanto, en tres grupos, no disminución o empeoramiento, mediana disminución ( un intervalo de disminución) y alta disminución ( dos intervalos de disminución).

**- Evaluación del diagnóstico de fluorescencia cómo posible parámetro diagnóstico y predictor en el desarrollo de nuevas indicaciones.**

El papel del diagnóstico de fluorescencia está en desarrollo en los últimos años. Creamos, para la evaluación en nuestros pacientes, una forma sencilla de clasificarlos según la fluorescencia para centrarnos en dos puntos principales: el primero es si el diagnóstico de fluorescencia nos ayuda al diagnóstico clínico y el segundo es si nos permite monitorizar la respuesta al tratamiento. El seguimiento de los pacientes mediante fotografía digital de fluorescencia permite su evaluación y la correlación con la fotografía clínica. Son evaluados a criterio del investigador, lo que como ya se ha comentado anteriormente, puede inducir un sesgo de expectativa. No obstante, hasta el momento, no se ha desarrollado una forma objetiva de evaluar la fluorescencia en un contexto similar al de este trabajo.

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En el caso de las QA, la distribución de las variables medidas, respuesta, número de sesiones, fluorescencia pretratamiento y post-

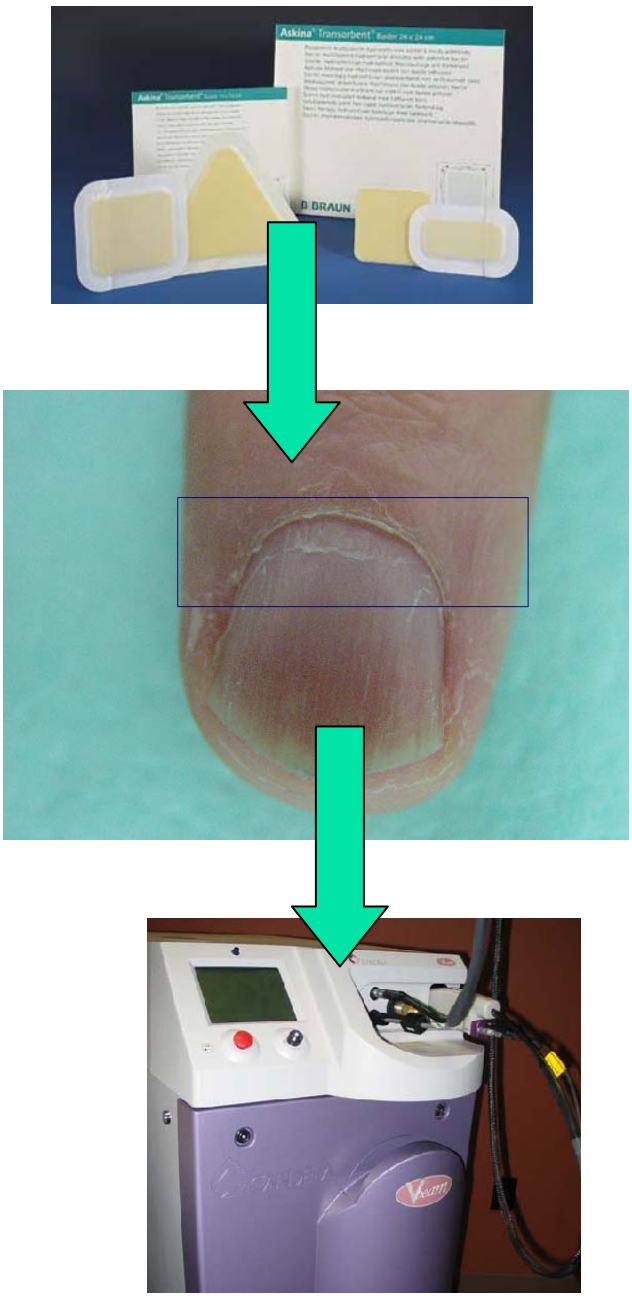
tratamiento, y periodo de remisión se compararon con relación a las localizaciones mediante el test de Pearson para variables dependientes (Chi-cuadrado). La correlación entre fluorescencia pretratamiento y post-tratamiento, tolerancia, y sesiones con el grado de mejoría se evaluó también con el test de Chi-cuadrado.

El análisis estadístico del grupo de pacientes afectos de otras dermatosis fue descriptivo, salvo en el caso del PsU. Se describieron los datos de las variables de tipo cualitativo y se obtuvieron las frecuencias de cada característica clínica. Los datos de los pacientes, número de sesiones y respuesta clínica se recogieron de forma computerizada con el programa estadístico Excel® (Windows 2000®). En el caso del PsU, al obtenerse un mayor número de datos y ser cuantitativos, éstos fueron recopilados en una hoja de cálculo informático ( Excel® 2000) y la evolución del NAPSI total de los pacientes, tratados bien con TFD o bien con LCP, así como su desglose en matriz y lecho fueron comparados con el test estadístico U de Mann- Whitney para datos apareados con el programa estadístico SPSS®. También se recopilaron los resultados por paciente. Por otro lado también se obtuvieron la puntuaciones NAPSI más frecuentes en cada momento del tratamiento ( moda).

**TABLA XIII. ESQUEMA DE EVALUACIÓN DE LA FLUORESCENCIA**

- **NEGATIVA**
- **POSITIVA**
    - **Diagnóstico fotodinámico inexacto:** no delimita las lesiones, fluorescencia inespecífica.
    - **Diagnóstico fotodinámico exacto:** delimita las lesiones.
        - **Correlación clínica positiva:** la disminución de la fluorescencia se produce con la mejoría clínica de las lesiones. Delimita las áreas afectadas en todo momento durante el tratamiento.
        - **Correlación clínica negativa:** la fluorescencia no sigue un curso paralelo a la clínica.

**FIGURA 4**




Esquema del tratamiento de los pacientes afectos de psoriasis de uñas. La matriz es la zona ocluida y después tratada con el láser.

# RESULTADOS

## 1. QUERATOSIS ACTÍNICAS

Se trataron un total de 57 pacientes por múltiples QA con TFD ( Tabla XIII), de los cuales a 25 se les había tratado la cara, a 24 el cuero cabelludo y a 8 el dorso de las manos. En la muestra total hay predominancia del sexo masculino frente al femenino (50 varones y 7 mujeres). La edad media del grupo es de 76.7 años, más elevada en los subgrupos de dorso de manos y cuero cabelludo ( 77.1 y 75.4, respectivamente), que en el subgrupo de la cara (73.4). La mayoría de los pacientes, 39 de 57, ya había recibido un tratamiento previo para las QA. El número medio de sesiones aplicadas fue de 1.8 para la cara, 1.9 para el cuero cabelludo y de 2 para las manos, sin ser éstas diferencias estadísticamente significativas. El resultado global del tratamiento es la disminución del 73.1% de las lesiones. El grado de remisión fue significativamente mejor ($p = 0.000$) en la cara, con una desaparición del 92.5% de las lesiones, que en el resto de las localizaciones (cuero cabelludo 60% y dorso de manos 47 %). El periodo libre de síntomas global fue de 6,9 meses. La mayoría de los periodos largos de remisión se consiguieron en la cara ($p =0.004$) con una media de 7,9 meses (5.8 meses en el cuero cabelludo y 6.8 meses en el dorso de las manos). La tolerancia global del tratamiento fue buena, ya que así lo reflejaron el 74% de los pacientes. Existe una correlación alta y significativa ($p = 0.008$) entre la tolerancia y la significación, siendo todas las tolerancias buenas en el dorso de manos y encontrándose un elevado porcentaje de tolerancias buenas en la cara (88%). La fluorescencia previa al tratamiento no se

distribuye de forma aleatoria en cada localización (p =0.000), fue mayor en la cara (75.5%) y en el cuero cabelludo (62.1), que en el dorso de las manos (25.1%). La fluorescencia posterior al tratamiento también varía de forma significativa según las localizaciones (p =0.000), fue también mayor en la cara y cuero cabelludo (51.2 y 50.7%, respectivamente), que en el dorso de las manos (16%). La disminución del área de fluorescencia tras el tratamiento fue de 24.3, 11.4 y 9.1 %, en cara, cuero cabelludo y dorso de manos, y no varía de forma estadísticamente significativa según la localización (p =0.075). Los resultados se resumen en forma de gráficos en las figuras 4,5 y 6. Existe una correlación alta y significativa (p =0.008) entre el área de fluorescencia previa al tratamiento y los pacientes que obtienen remisión completa ( Tabla XIV). Así, el 75% de los pacientes con respuestas completas, presentaban fluorescencias altas (del 71 al 100% del área tratada), y el 75% de los pacientes con respuestas parciales, presentaban fluorescencias bajas (del 0 al 30% del área tratada). La disminución de la fluorescencia tras la sesión de TFD se correlaciona también de forma fuerte y significativa con una mejor respuesta al tratamiento. La mayoría de los pacientes con medias (68.4%) y altas disminuciones (75%), obtienen respuestas completas.

**TABLA XIV. PACIENTES TRATADOS CON TFD POR MÚLTIPLES QUERATOSIS ACTÍNICAS:**

**CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS**

---

| | CARA | CUERO CABELLUDO | DORSO DE MANOS | TOTAL ( N=57) |
|---|---|---|---|---|
| **NUMERO DE PACIENTES** | 25 | 24 | 8 | 57 |
| **SEXO** | 4M/21V | 1M/23V | 2M/6V | 7M/50V |
| **EDAD MEDIA** | 73.4 | 75.4 | 77.1 | 74.6 |
| **TRATAMIENTOS PREVIOS** | 14crioterapia<br>1 crioterapia y Imiquimod<br>10 nada | 16 crioterapia<br>8 nada | 8 crioterapia | 38 crioterapia<br>1 crioterapia e Imiquimod<br>18 nada |
| **NÚMERO DE SESIONES** | 1.8 | 1.9 | 2 | 1.9 [P =0.688] |
| **GRADO DE MEJORÍA** | **92.5%** | **60%** | **47.5%** | **73.1%** **[P =0.000]** |
| **TIEMPO DE REMISIÓN** | 7.9 meses | 5.8 meses | 6.8 meses | 6.9 meses [P =0.004] |
| **TOLERANCIA** | 22 Buena (88%)<br>1 Regular (4%)<br>2 Mala (8%) | 12 Buena (50%)<br>9 Regular (37%)<br>3 Mala (13%) | 8 Buena (100%) | 42 Buena (74%) [P =0.008]<br>10 Regular (18%)<br>5 Mala (8%) |
| **FLUORESCENCIA PRE-TRATAMIENTO** | 75.5% | 62.1% | 25.1% | 62.3% [P =0.000] |
| **FLUORESCENCIA POST-TRATAMIENTO** | 51.2% | 50.7% | 16% | 46% [P =0.000] |
| **DIFERENCIA ÁREA FLUORESCENCIA** | 24.3% | 11.4% | 9.1% | 16.3% [P =0.075] |

**TABLA XV. CORRELACIÓN ENTRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO, LA FLUORESCENCIA PREVIA AL TRATAMIENTO Y LA DISMINUCIÓN DE LA FLUORESCENCIA TRAS UNA SESIÓN DE TERAPIA FOTODINÁMICA**

| | REPUESTA | | |
|---|---|---|---|
| | **RESPUESTA PARCIAL** | **RESPUESTA COMPLETA** | **P(Chi-cuadrado)** |
| **Fluorescencia previa** | | | **P = 0.008** |
| - 0 al 30% | 9 (75%) | 3 (25%) | |
| - 31 al 70% | 11 (50%) | 11 (50%) | |
| - 71 al 100% | 5 (27.7%) | 18 (75%) | |
| **Disminución de la fluorescencia** | | | **P =0.002** |
| -No disminución o empeora | 14 (77.8%) | 4 (22.2%) | |
| - Media disminución | 6 (31.6%) | 13 (68.4%) | |
| -Alta disminución | 5 (25%) | 15 (75%) | |

**FIGURA 5. TOLERANCIA POR LOCALIZACIONES.**

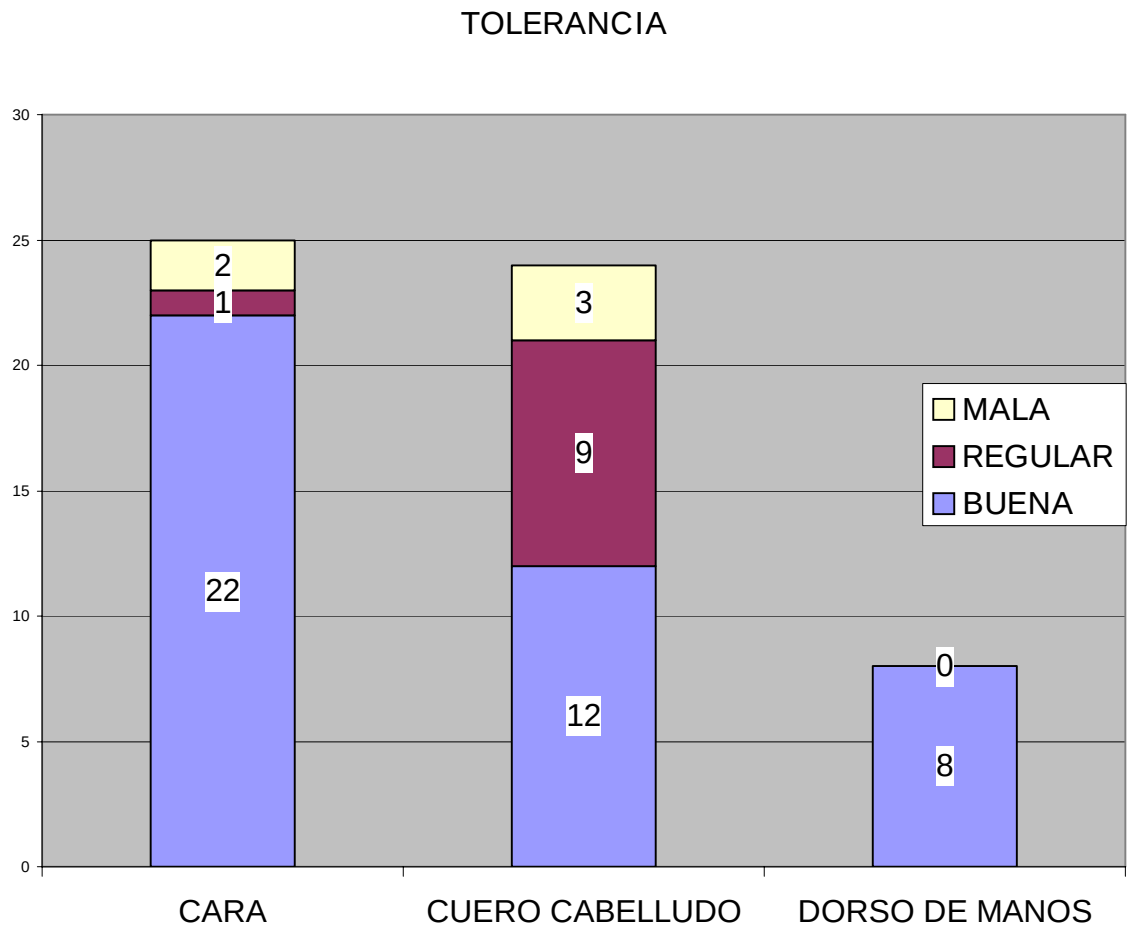


**FIGURA 6. PERIODO DE REMISIÓN POR LOCALIZACIONES**

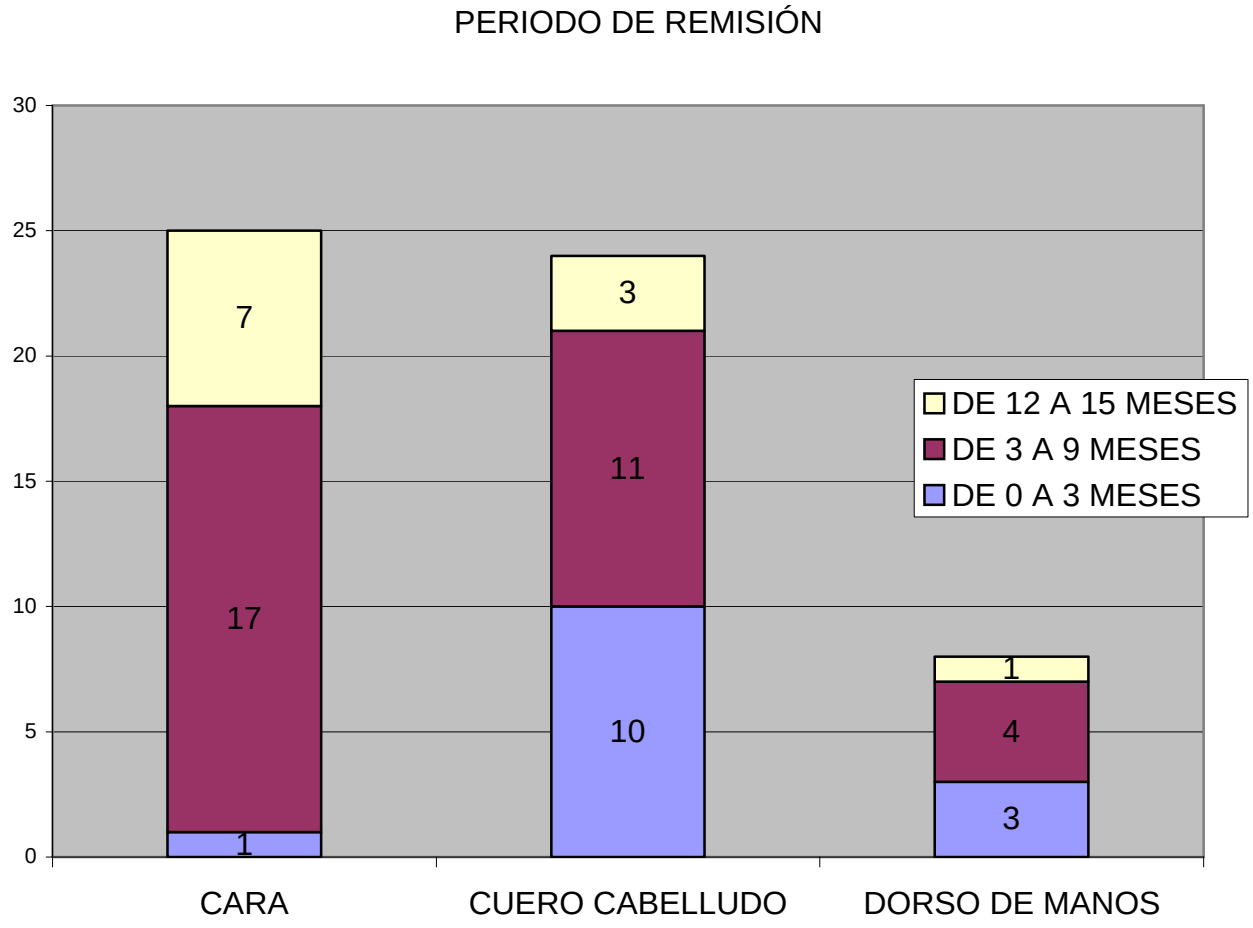


**FIGURA 7. RESPUESTA AL TRATAMIENTO SEGÚN LOCALIZACIONES**

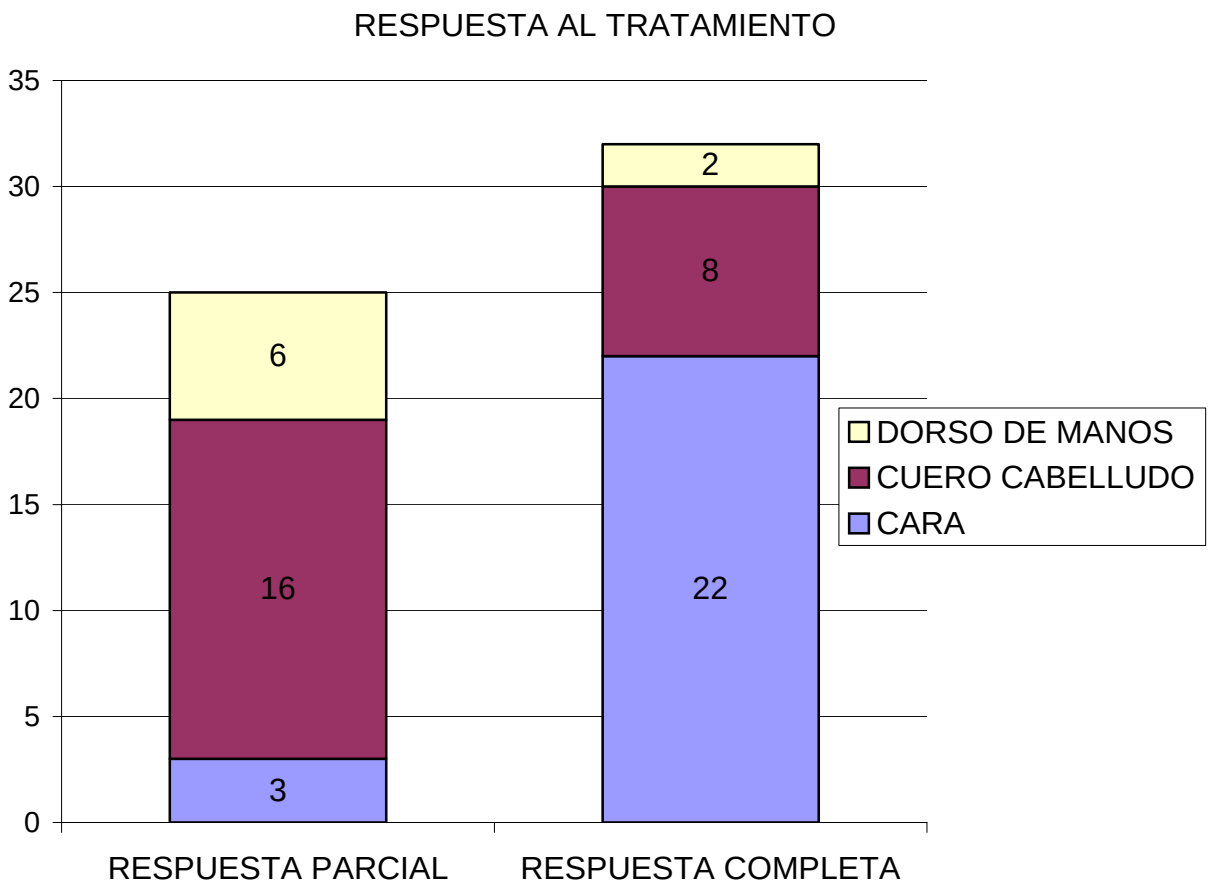


**FIGURA 8. IMAGEN DE UN PACIENTE TRATADO CON TFD POR MÚLTIPLES QUERATOSIS ACTÍNICAS EN EL CUERO CABELLUDO**

---

Paciente remitido para tratamiento de múltiples QA en cuero cabelludo.

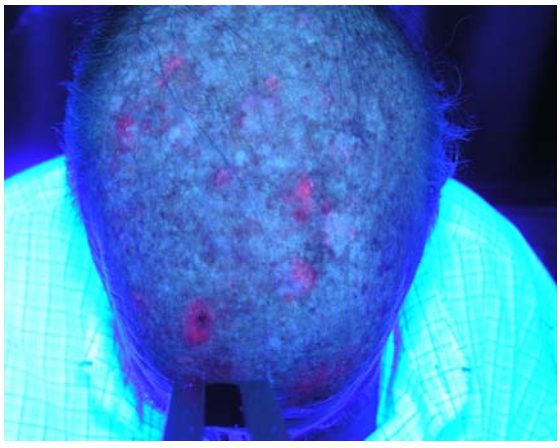


Imagen de fluorescencia. Se aprecia como la fluorescencia se limita a menos de un 30% del área a tratar, que es todo el cuero cabelludo en su porción superior.

Fotografía de la segunda sesión a las tres semanas. Se aprecia discreta mejoría. Se decide volver a aplicar TFD.

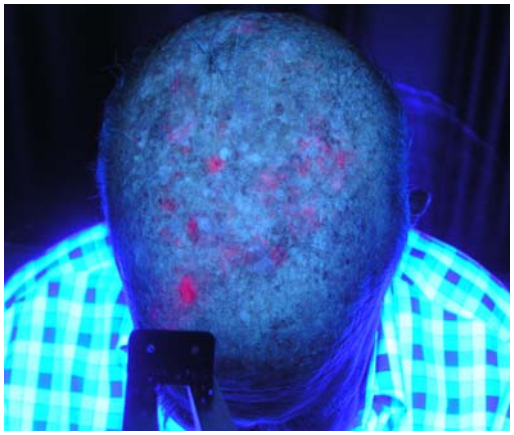


Imagen de fluorescencia previa a la segunda sesión. La fluorescencia continúa situándose en menos del 30% del área a tratar, por tanto, no se aprecia disminución de la fluorescencia tras la primera sesión.

Revisión del paciente a los 3 meses de la segunda sesión. Se aprecia disminución de más del 50% de las QA, por tanto, se clasifica como respuesta completa.

## 2. NUEVAS INDICACIONES

Con respecto a los pacientes afectos de otras dermatosis, se trataron un total de 54 con 16 patologías diferentes. Globalmente, 16 eran varones y 38 mujeres. La edad media de los pacientes fue de 53.25 años y la media del periodo de evolución de su dermatosis de 54.2 meses.

**1.** En el caso de la **enfermedad de Bowen (EB)** se trataron 8 pacientes, 2 varones y 6 mujeres, con una edad media de 74.25 años ( rango 62-82). Todos los pacientes estaban biopsiados confirmando el diagnóstico y llevaban un tiempo medio de evolución de 6.5 meses (rango 1-18). Se trataron con MAL ocluido 3 horas y luz roja, una sesión semanal. Tras aplicar dos sesiones todos los pacientes mostraban curación clínica, por lo que se dio por completado el tratamiento. Durante el seguimiento no se han apreciado recaidas. La tolerancia fue buena en los 8 pacientes.

**2.** Se trataron 8 pacientes con **verrugas vulgares ( VV)**, 7 mujeres y 1 varón con una edad media de 38.75 años ( rango 26-47) y un tiempo medio de evolución de 27.75 meses ( rango 12-40). Ninguno de los pacientes de nuestra muestra estaba biopsiado. Se usó MAL 3 horas, LCP y se aplicó una sesión semanal, hasta una media de 4.88 sesiones. El 75% de los pacientes (6/8) mostraron respuesta completa. El 25% ( 2/8) no mostraron respuesta tras completar seis sesiones. La tolerancia fue buena en los 8 pacientes.

**3.** Un total de 6 pacientes con **poroqueratosis actínica superficial diseminada ( PASD)** fueron tratatados. Eran 5 mujeres y 1 varón, con una edad media de 66.67 años (rango 55-74) y un tiempo medio de

evolución de 41.33 meses ( rango 60-28). Se usó MAL ocluido 3 horas y luz roja, una sesión cada dos semanas, hasta una media de 6.17 sesiones. Todos los pacientes tratados obtuvieron una respuesta incompleta. La tolerancia fue buena en todos.

**4.** Se trataron 6 pacientes con **alopecia areata ( AA)**, 4 mujeres y 2 varones, con una edad media de 44.17 años ( rango 26-70) y un tiempo medio de evolución de 48.33 meses ( rango 14-144). Sólo uno de los pacientes estaba biopsiado, luego en la mayoría el diagnóstico fue clínico. Se trataron con MAL ocluido 3 horas y luz roja. Todos los pacientes completaron el tratamiento y en todos la respuesta fue incompleta. Todos los pacientes toleraron bien las sesiones.

**5.** Se trataron 5 pacientes con **linfoma cutáneo de células T ( LCCT)**, 3 mujeres y 2 varones, con una edad media de 37.2 años ( rango 30-45) y un periodo medio de evoución de 66.7 meses ( rango 30-120). Se aplicó MAL 3 horas, luz roja y una sesión cada mes. El número medio de sesiones aplicadas fue de 5.8 y todos los pacientes completaron el tratamiento. Uno de ellos obtuvo respuesta completa en la quinta sesión ( 20%). El resto obtuvieron respuestas parciales (3/5, 60%) o incompletas (1/5, 20%). No se apreció recaida tras 6 meses de seguimiento. Las sesiones fueron calificadas como bien toleradas por 3 pacientes ( 60%) y regular toleradas por 2 pacientes (40%).

**6.** Se trataron varios pacientes afectos de **psoriasis**.

**6.1.** Cuatro pacientes con **psoriasis vulgar** se incluyeron en nuestro estudio, 2 varones y 2 mujeres, con una edad media de 32 años (

rango 27-37) y un tiempo medio de evolución en meses de 90.25 ( rango 20 -200). Se ocluyó con MAL 3 horas y se usó fuente de luz roja y LCP. Ninguno de los pacientes completa el tratamiento, ni siquiera la primera sesión, por mala tolerancia.

**6.2.** Se trataron un total de 14 pacientes afectos de **psoriasis ungueal**, 8 varones y 6 mujeres con una edad media de 44 años ( rango 26-70) y un PASI medio de 9.29 ( rango 0-18). La media de la disminución de la puntuación del NAPSI global por paciente independientemente del tratamiento recibido fue de 19.2 (rango de 10 a 38). En el grupo de uñas tratadas con TFD la media de disminución del NAPSI global por paciente fue 9.57 ( rango 4-26), y en el grupo de uñas tratadas con LCP, la media de disminución global del NAPSI por paciente fue 9.14 ( rango 2-18).
En este grupo de pacientes se trataron un total de 121 uñas, 61 con TFD y 60 con LCP. En las uñas tratadas con TFD (figura 9), el NAPSI total fue 241 al inicio del tratamiento, y disminuyó a 190 a los 3 meses y 111 a los 6 meses. Si lo desglosamos en matriz y lecho, la suma de las puntuaciones de la matriz pasó de 137 al inicio del tratamiento, a 101 a los 3 meses y 52 a los 6 meses. La suma de las puntuaciones del lecho, pasó de 104 al inicio del tratamiento, a 89 a los 3 meses y 59 a los 6 meses. El NAPSI total de las uñas tratadas con LCP fue de 231 al inicio del tratamiento (figura 10), de 154 a los 3 meses y 98 a los 6 meses. Si desglosamos las puntuaciones en matriz y lecho de nuevo, las puntuaciones de la matriz pasaron de 137 al inicio del tratamiento, a 83 y 49 a los 3 y 6 meses, respectivamente. Las puntuaciones del lecho de las uñas tratadas con LCP

pasaron de 94 en la basal, a 71 a los 3 meses y 49 a los 6 meses. La tabla XX resume las puntuaciones NAPSI más frecuentemente encontradas en cada momento de la evaluación del estudio. Si apreciamos los resultados de las uñas tratadas con TFD, las puntuación de la matriz más frecuente al inicio del estudio fue de 2 (40%), y disminuyó a 1(30%) a los 3 meses y 0 ( 48.6%) a los 6 meses. De forma similar, las puntuaciones del lecho más frecuentes al inicio del tratamiento fueron de 2 (38.3%), y pasaron a ser 2 y 0 a los 3 meses (31.7%, respectivamente) y 0 a los 6 meses (55%). En las uñas tratadas con LCP, la puntuación más frecuente de la matriz fue 2 al inicio del tratamiento (34.4%) y disminuyó a 1 (41%) y 0 (47%) a los 3 y a los 6 meses. En las puntuaciones del lecho, al inicio del tratamiento las más frecuentes fueron de 2 ( 36.1%), y pasaron a 1 a los 3 meses ( 37.7%) y cero a los 6 meses ( 44.3%). La tabla figura 11 muestra la comparación entre el NAPSI global con TDF y LCP a los 0, 3 y 6 meses, se aprecia que las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( U Mann-Whitney: p =0.632, p = 0.084, p = 0.535 respectivamente). Si comparamos estos resultados globales desglosados en matriz y lecho ( figura12), para comparar ambos tratamientos, se aprecia que tampoco hay diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos en la matriz(U Mann-Whitney: p =0.423) y en el lecho (U Mann-Whitney: p =0.853) para ambos tratamientos.

**7.** Hemos tratado a 3 pacientes afectos de **enfermedad de Hailey-Hailey ( EHH)**, 2 mujeres y 1 varón, con una edad media de 38 años ( rango 26-45) y un tiempo medio de evolución de 10.34 meses ( rango 3-

40). Todos los pacientes habían sido biopsiados. Se aplicó MAL durante 3 horas y posteriormente luz roja. Dos pacientes no completan la primera sesión por mala tolerancia, obteniéndose una respuesta incompleta. Otro de los pacientes obtiene una respuesta parcial tras la primera sesión, pero decide no continuar con el tratamiento por el discomfort durante la exposición a la luz, que el calificó de regular tolerancia.

**8.** Hemos tratado tres varones afectos de **vitíligo facial**, con una edad media de 34 años ( rango 26-48) y un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 17.7 meses ( 14-23). Uno de ellos estaba biopsiado, en el resto el diagnóstico fue sólo clínico. Se ocluyeron durante 1.5 horas y se aplicó luz roja. Se aplicó una sesión mensual. Tras una media de 6 sesiones, la respuesta fue incompleta en todos los pacientes. Las sesiones fueron bien toleradas.

**9.** Tratamos a dos mujeres afectas de **liquen escleroso y atrófico ( LEA)** de 70 y 72 años con una media de evolución de 14.5 meses ( rango 7-22) y con diagnóstico confirmado por histología, fueron tratadas. Se aplicó MAL 3 horas y posteriormente LCP. Tras 3 sesiones, en una de ellas se obtuvo respuesta parcial, con recaída precoz tras la respuesta. Las sesiones fueron mal toleradas. La otra paciente, tras 6 sesiones, mostró respuesta incompleta. Toleró bien las sesiones.

**10.** Hemos tratado dos mujeres, de 48 y 52 años de edad, con **hidrosadenitis supurativa** de largo tiempo de evolución ( media 57 meses) fueron tratadas. Se aplicó MAL con oclusión durante 3 horas y LCP con periodicidad quincenal de las sesiones. Se alcanzaron un total de 6

sesiones en ambas pacientes con respuesta parcial y ausencia de recaida tras 6 meses de seguimiento. La tolerancia fue buena en los dos pacientes.

**11.** Se trataron dos pacientes con **lupus eritematoso discoide crónico ( LEDC).** Eran un varón y una mujer de 47 y 53 años respectivamente, con una media de 56 meses de evolución de la enfermedad. Ambos pacientes habían sido biopsiados. Se trataron con MAL ocluido 3 horas y luz roja, aplicando una sesión cada 15 dias. Los dos pacientes completaron el tratamiento, en el momento de la evaluación para este estudio, habían completado 9 sesiones de media. En ambos se obtuvo respuesta completa y ausencia de recaida en las áreas tratadas a los seis meses. Los dos pacientes calificaron las sesiones como bien toleradas.

**12.** Se incluyó en este estudio una paciente con **enfermedad de Paget ( EP)**, de 72 años, diagnosticada con confirmación histológica y con un periodo de evolución de la enfermedad de 36 meses. Se trató con MAL y luz roja, aplicando una sesión cada 15 dias. La paciente no completó el tratamiento, sólo se aplicaron 3 sesiones. La tolerancia fue mala y la propia paciente desestimó continuar con el tratamiento. No obstante, el área tratada mejoró parcialmente con el tratamiento.

**13.** Una paciente con **Necrobiosis lipoidica ( NL)** fue remitida para tratamiento. Era una mujer de 45 años, con una evolución de la enfermedad de 65 meses y con estudio histológico. Se aplicaron un total de 6 sesiones quincenales con MAL y luz roja. La respuesta fue incompleta en el área tratada. Las sesiones fueron bien toleradas.

**14.** Se trató una paciente afecta de **pitiriasis liquenoide crónica ( PLC).** Tenía 57 años, 12 meses de evolución de la enfermedad y el diagnóstico estaba confirmado por estudio histológico. Se aplicó MAL 3 horas en las lesiones y LCP. La paciente curó en una sola sesión con ausencia de recaída a los 6 meses de seguimiento.

**15.** Una paciente diagnosticada de **mucinosis folicular (MF)** fue incluida en el presente estudio. Se trataba de una mujer de 75 años de edad, biopsiada en repetidas ocasiones y con un tiempo de evolución de la enfermedad de 56 meses. Se aplicó MAL 3 horas y luz roja. La paciente mostró curación del área tratada en una única sesión y ausencia de recaida a los 6 meses.

**16.** Se trató a un paciente varón de 37 años afecto de **Síndrome de Papillon- Lefevre ( SPL)** de largo tiempo de evolución ( 360 meses) confirmado con estudio histológico. Se aplicó MAL 3 horas y luz roja, hasta completar un total de seis sesiones, sin obtener respuesta. Las sesiones fueron bien toleradas.

La tabla XVII resume los resultados de la evaluación de la fluorescencia de las dermatosis tratadas con TFD. De las 16 dermatosis tratadas, no mostraron fluorescencia las verrugas, la PASD, el vitíligo, la HS, la NL, la PLC, la MF y el SPL. Del resto de las lesiones que exhibían fluorescencia, el diagnóstico fotodinámico fue exacto en todas, salvo en la alopecia areata. En todas las dermatosis con diagnóstico fotodinámico exacto, la correlación clínica fue positiva.

## TABLA XVI. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

| PATOLOGÍA | TRATAMIENTO COMPLETADO | RESPUESTA AL TRATAMIENTO | RECAIDA |
|---|---|---|---|
| Bowen | 8/8 (100%) | -Completa 8/8 (100%) | Ausente 8/8 (100%) |
| Verrugas | 8/8 (100%) | -Completa 6/8 (75%)<br>-Incompleta 2/8 (25%) | Ausente 6/8 (75%) |
| PASD | 6/6 (100%) | - Incompleta 6/6 (100%) | -------- |
| Alopecia areata | 6/6(100%) | - Incompleta 6/6 (100%) | --------- |
| LCCT | 5/5 (100%) | - Completa 1/5 (20%)<br>- Parcial 3/5 (60%)<br>- Incompleta 1/5 (20%) | Ausente 4/5 (80%) |
| Psoriasis | 0/4 (0%) | - Incompleta (100%) | --------- |
| Hailey-Hailey | 1/3 (33%) | - Parcial 1/3 (33%) | Ausente 1/3 (33%) |
| Vitíligo | 3/3 (100%) | - Incompleta 3/3 (100%) | ---------- |
| LEA | 2/2 (100%) | - Parcial 2/2 (100%) | - Precoz 1/2 (50%)<br>- Ausente 1/2 (50%) |
| Hidrosadenitis supurativa | 2/2 (100%) | -Parcial 2/2 (100%) | - Ausente 2/2 (100%) |
| LEDC | 2/2 (100%) | -Completa 2/2 (100%) | - Ausente 2/2 (100%) |
| Paget | 0/1 (0%) | -Parcial 1/1 (100%) | - Ausente 1/1(100%) |
| Necrobiosis lipoidica | 1/1 (100%) | -Incompleta 1/1 (100%) | ---------- |
| PLC | 1/1 (100%) | -Completa 1/1 (100%) | - Ausente 1/1(100%) |
| Mucinosis folicular | 1/1 (100%) | -Completa 1/1 (100%) | - Ausente 1/1(100%) |
| Papilon-Lefevre | 1/1 (100%) | -Incompleta 1/1 (100%) | ---------- |

**TABLA XVII. TOLERANCIA DEL TRATAMIENTO Y PACIENTES QUE NO COMPLETARON EL TRATAMIENTO Y MOTIVOS DE LA INTERRUPCIÓN**

---

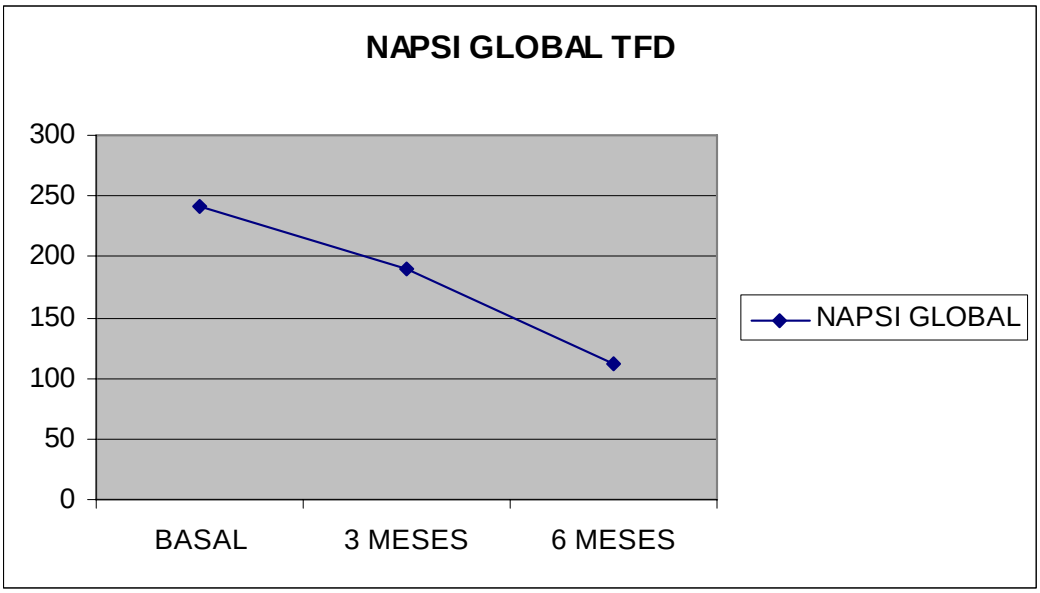
| PATOLOGÍA | TOLERANCIA | CASOS DE ABANDONO | MOTIVOS |
|---|---|---|---|
| Bowen | Buena: 8/8 (100%) | ------ | ------- |
| Verrugas | Buena: 8/8 (100%) | ------ | ------ |
| PASD | Buena: 6/6 (100%) | ------ | ------ |
| Alopecia areata | Buena: 6/6(100%) | ------ | ------ |
| LCCT | Buena: 3/5 (60%)<br>Regular: 2/5 ( 40%) | ------ | ------ |
| Psoriasis | Mala: 4/4 (100%) | 4/4 (100%) | Mala tolerancia |
| Hailey-Hailey | Regular:1/3 (33%)<br>Mala: 2/3 (66%) | 2/3 (66%) | Mala tolerancia |
| Vitíligo | Buena: 3/3 (100%) | ------ | ------ |
| LEA | Buena: 1/2 (50%)<br>Mala: 1/2 (50%) | ------ | ------ |
| Hidrosadenitis supurativa | Buena: 2/2 (100%) | ------ | ------ |
| LEDC | Buena: 2/2 (100%) | ------ | ------ |
| Paget | Mala: 1/1 (100%) | 1/1 (100%) | Mala tolerancia |
| Necrobiosis lipoidica | Buena: 1/1 (100%) | ------ | ------ |
| PLC | Buena: 1/1 (100%) | ------ | ------ |
| Mucinosis folicular | Buena: 1/1 (100%) | ------ | ------ |
| Papilon-Lefevre | Buena: 1/1 (100%) | ------ | ------ |

## TABLA XIX. RESULTADOS DE LA FLUORESCENCIA Y DEL DIAGNÓSTICO DE FLUORESCENCIA

---

| PATOLOGÍA | FLUORESCENCIA | DIAGNÓSTICO FOTODINÁMICO | CORRELACIÓN CLÍNICA |
|---|---|---|---|
| Bowen | + | Exacto | + |
| Verrugas | - | ---- | ---- |
| PASD | - | ---- | ---- |
| Alopecia areata | + | Inexacto | ---- |
| LCCT | + | Exacto | + |
| Psoriasis | + | Exacto | + |
| Hailey-Hailey | + | Exacto | + |
| Vitíligo | - | ---- | ---- |
| LEA | + | Exacto | + |
| Hidrosadenitis supurativa | - | ---- | ---- |
| LEDC | + | Exacto | + |
| Paget | + | Exacto | + |
| Necrobiosis lipoidica | - | ---- | ---- |
| PLC | - | ---- | ---- |
| Mucinosis folicular | - | ---- | ---- |
| Papilon-Lefevre | - | ---- | ---- |

**FIGURA 9. UÑAS TRATADAS CON TFD. PUNTUACIÓN GLOBAL Y DESGLOSADA EN MATRIZ Y LECHO**



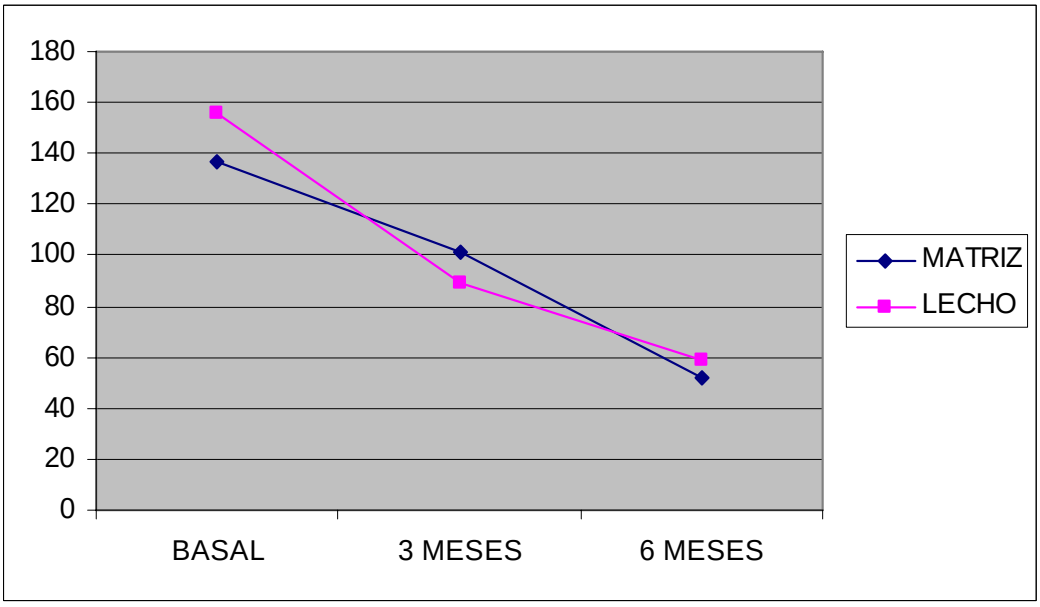
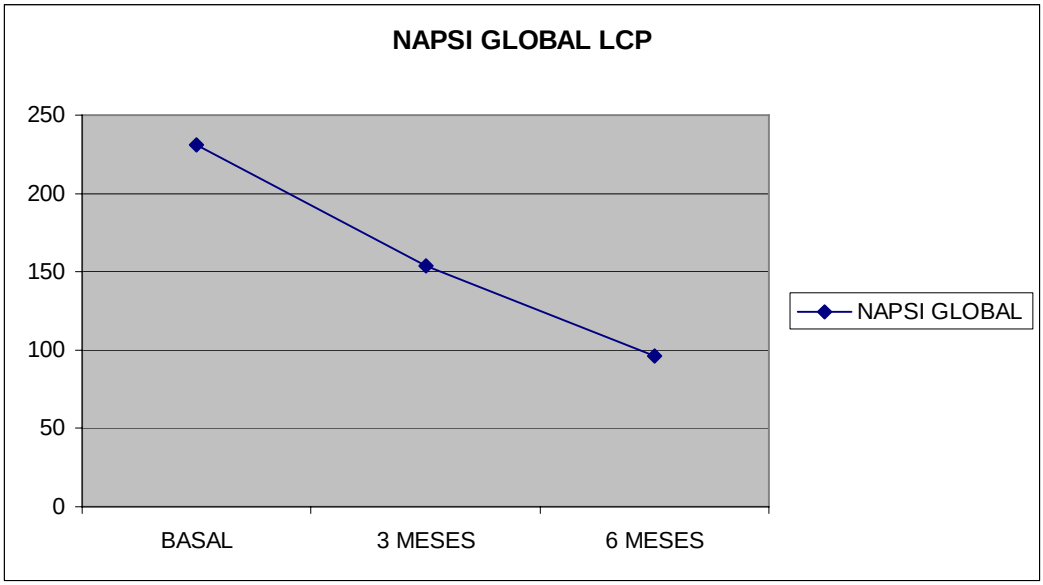



**FIGURA 10. UÑAS TRATADAS CON LCP. PUNTUACIÓN GLOBAL Y DESGLOSADA EN MATRIZ Y LECHO**



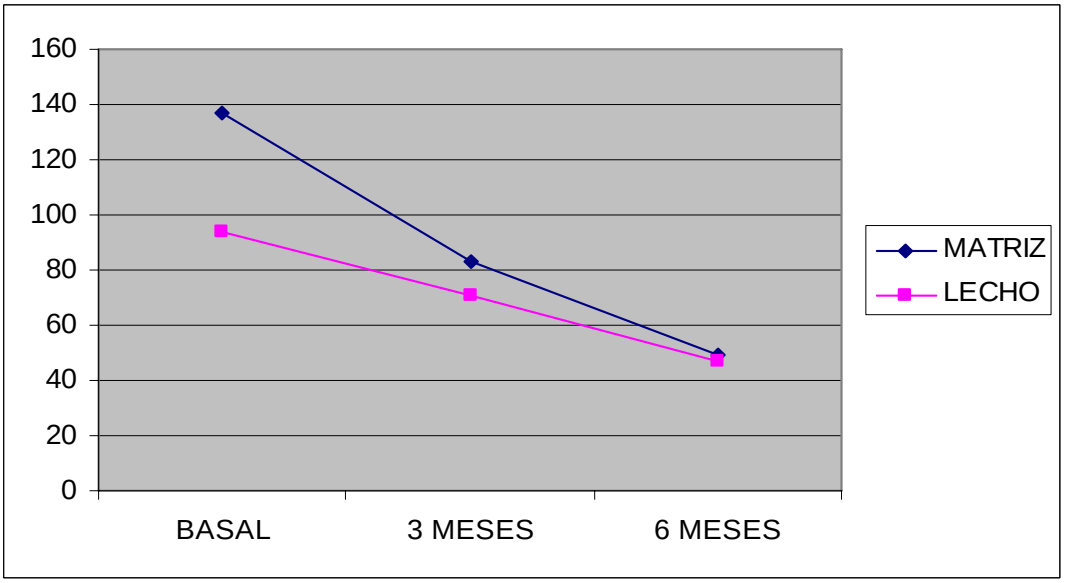
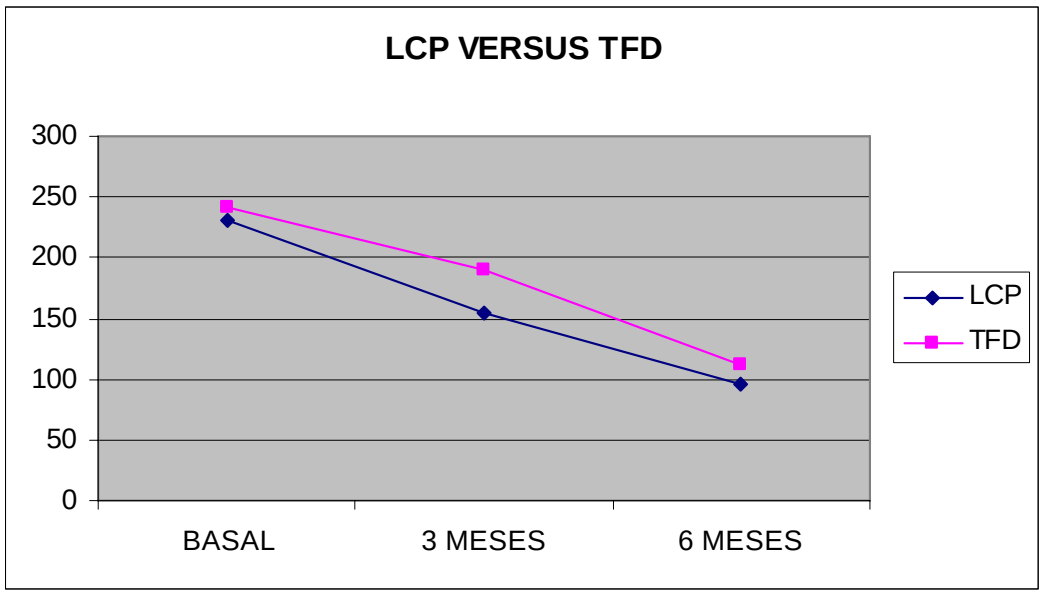



**TABLA XX. PORCENTAJES MÁS ALTOS DE PUNTUACIONES NAPSI (MODA) CON TFD Y LCP**

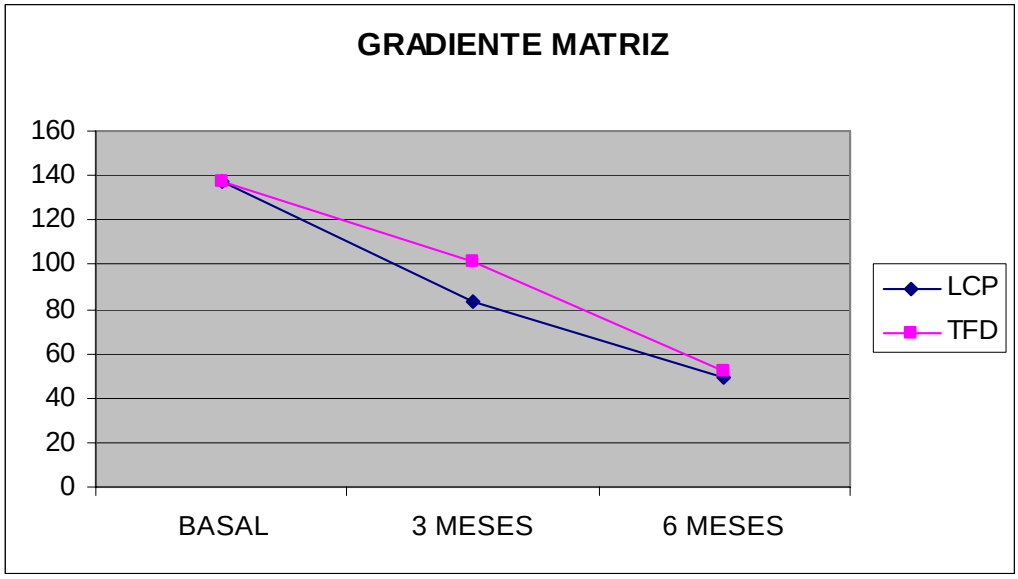
| TERAPIA FOTODINÁMICA | LÁSER DE COLORANTE PULSADO |
|---|---|
| **Matriz:**<br><br>Basal: 34.4% de 2.<br>3 meses: 41% de 1.<br>6 meses: 47% de 0.<br><br>**Lecho:**<br><br>Basal: 36.1% de 2.<br>3 meses: 37.7% de 1.<br>6 meses: 44.3% de 0. | **Matriz:**<br><br>Basal: 40% de 2<br>3 meses: 30% de 1<br>6 meses: 48.6% de 0<br><br>**Lecho:**<br><br>Basal: 38.3% de 2<br>3 meses: igual de 0 que de 2<br>6 meses: 55% de 0. |

**FIGURA 11. PUNTUACIÓN EN NAPSI GLOBAL DE TFD VERSUS LCP**

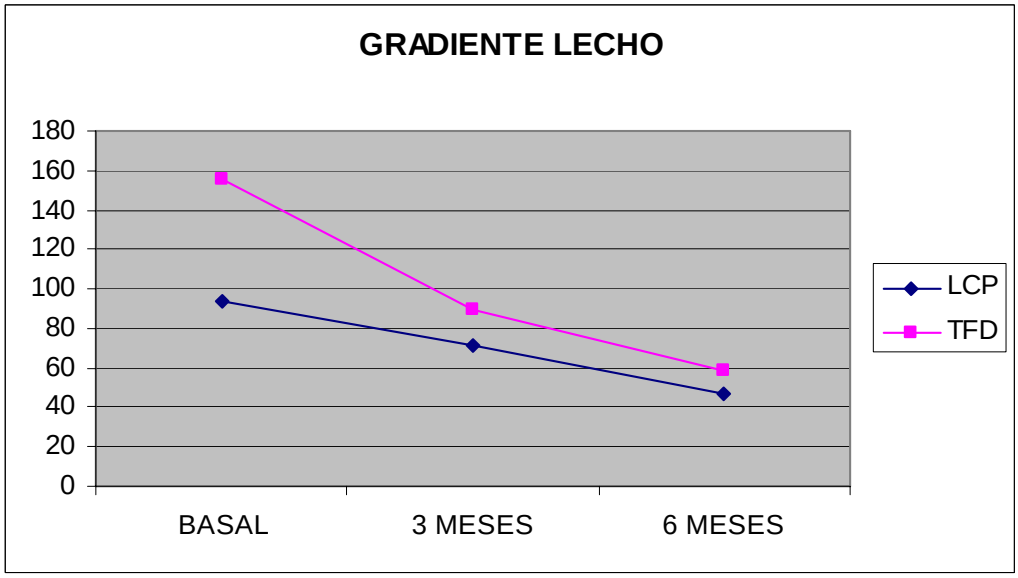



U de Mann-Whitney: Basal p=0.632, 3 meses p=0.084, 6 meses p=0.535

**FIGURA 12. PUNTUACIÓN EN NAPSI GLOBAL DE TFD VERSUS LCP: DESGLOSADO EN MATRIZ Y LECHO ( GRADIENTE)**

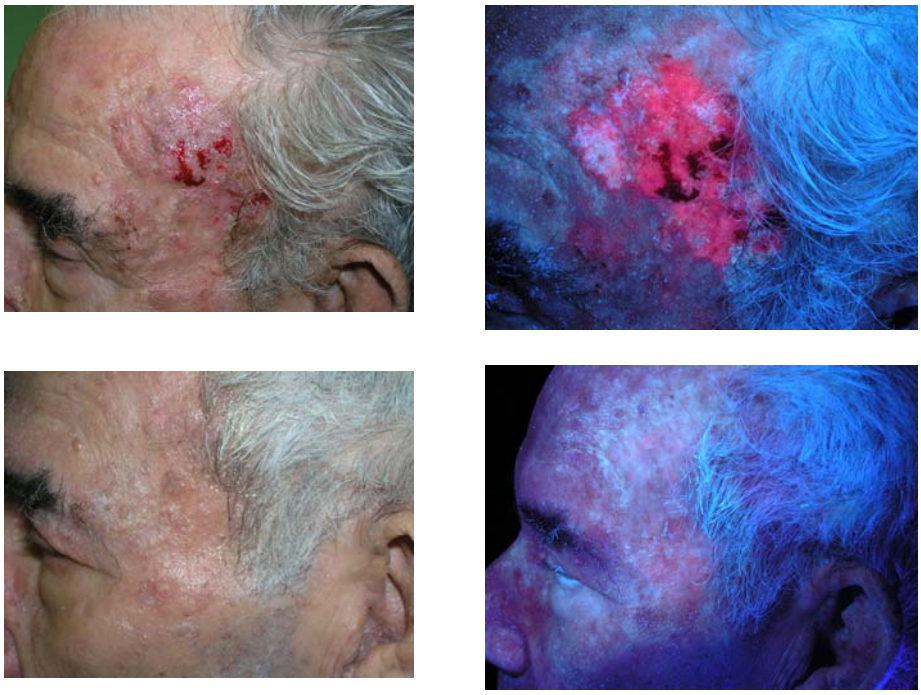



U Mann-Whitney, p =0.423




U Mann-Whitney, p = 0.835

**FIGURA 13**



1. Paciente con enfermedad de Bowen. Imagen pretratamiento.

2. Imagen de fluorescencia de la lesión. La fluorescencia delimita perfectamente la lesión.

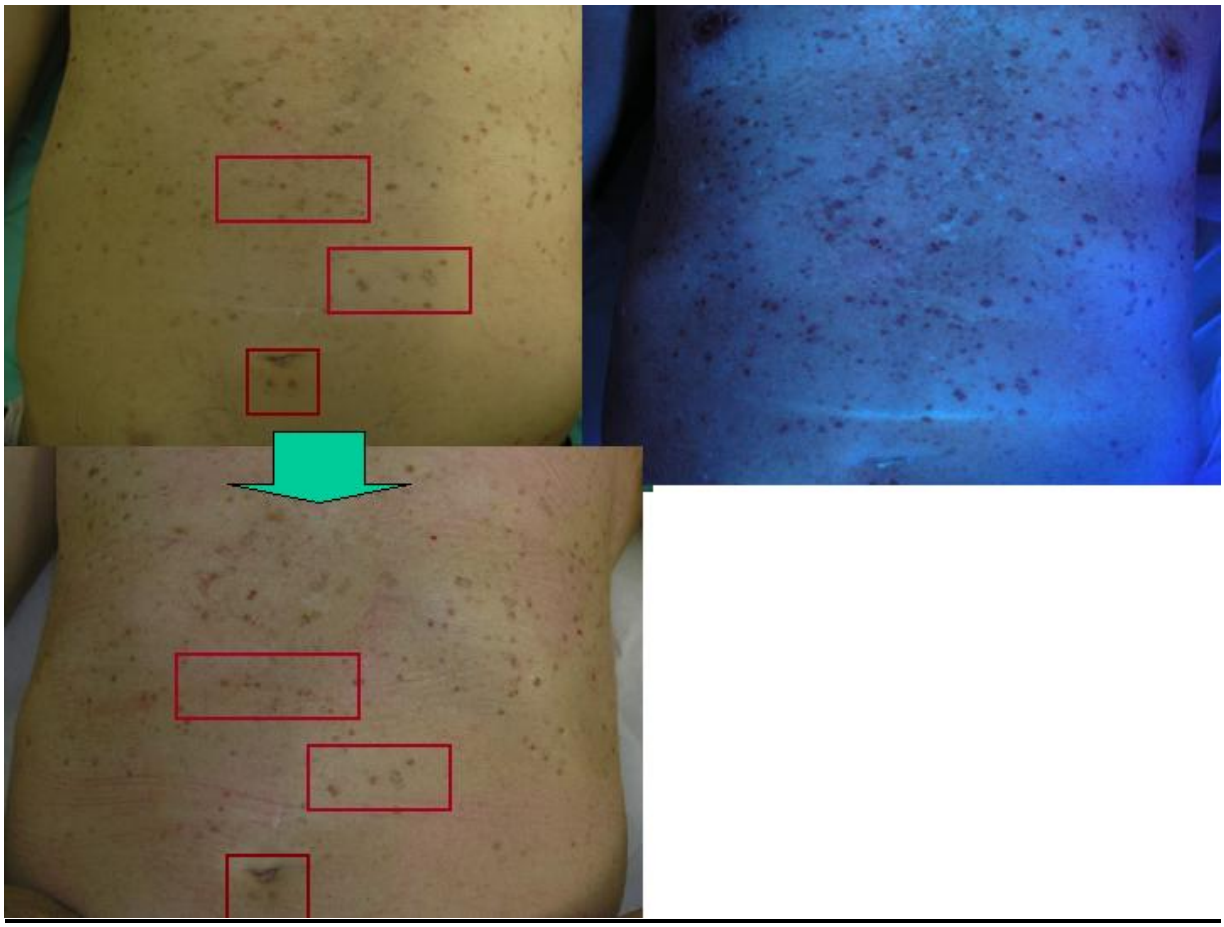
3. Resolución de la lesión tras dos sesiones de TFD separadas una semana.

4. La fluorescencia de la lesión desapareció tras el tratamiento.

**FIGURA 14**

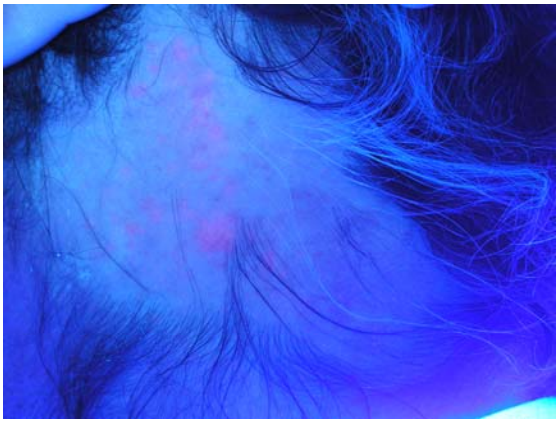
Imagen de una paciente tratada por verrugas vulgares. Se aplicó MAL 3 horas y LCP a dosis subpurpúricas en sesiones mensuales. Las verrugas no emiten fluorescencia, ésta se sitúa perilesional. A la derecha la curación tras cinco sesiones de tratamiento

**FIGURA 15**



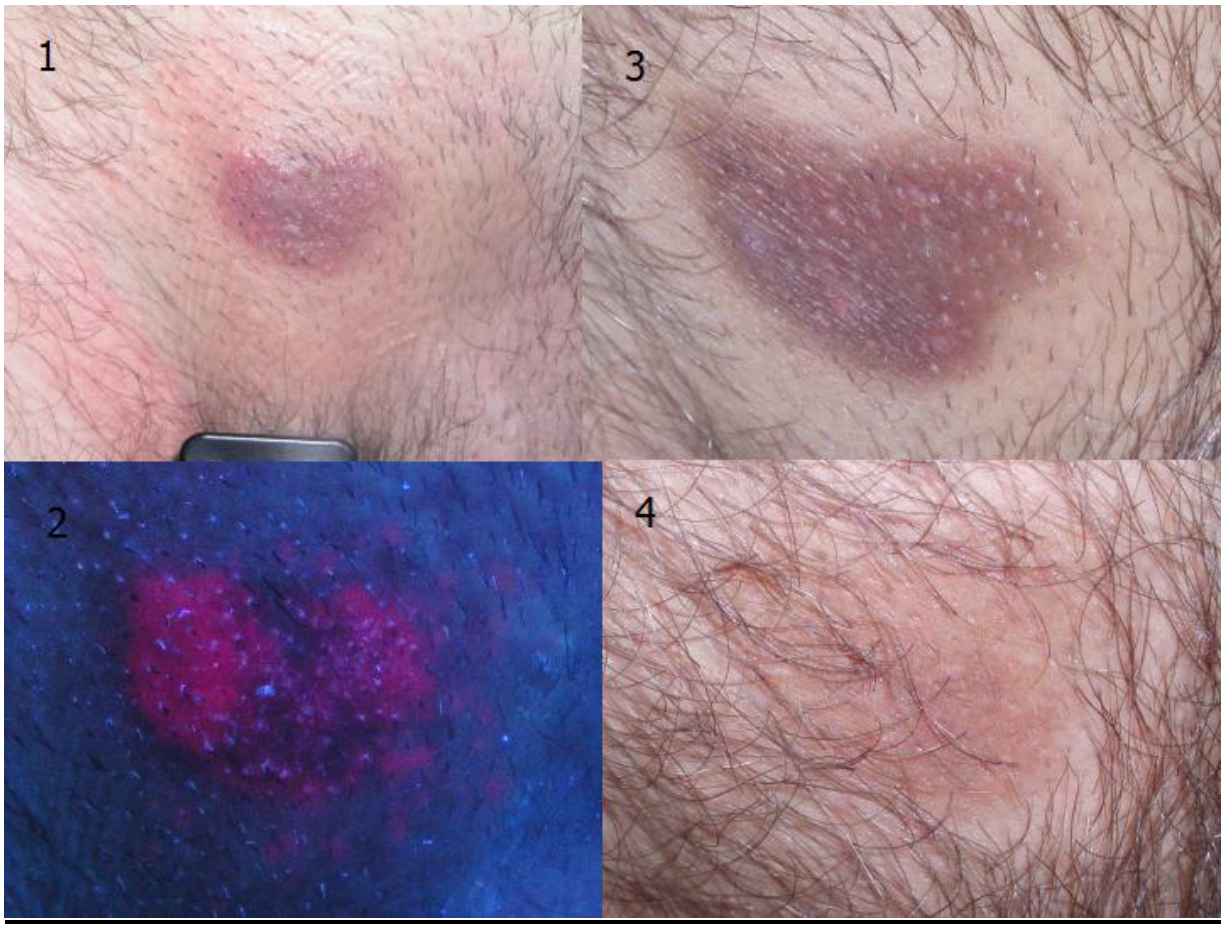
Paciente con Poroqueratosis actínica superficial diseminada. Se aprecia como las lesiones no emiten fluorescencia. Tras seis sesiones de tratamiento ( MAL 3 horas, luz roja) no se obtuvo respuesta de las lesiones

**FIGURA 16**



Paciente tratado por alopecia areata, tras 12 sesiones ( MAL, luz roja) se aprecia la aparición de una pequeña cantidad de pelo cano fino. La imagen de fluorescencia produce unas pequeñas áreas puntiformes en las zonas ocluídas

**FIGURA 17**




1.Paciente con LCCT.

2.La fluorescencia delimita las lesiones.

3. Tras seis sesiones de tratamiento ( MAL, luz roja) se aprecia la mejoría de la lesión.

4. La mejoría persiste a los 3 meses de finalizar el tratamiento

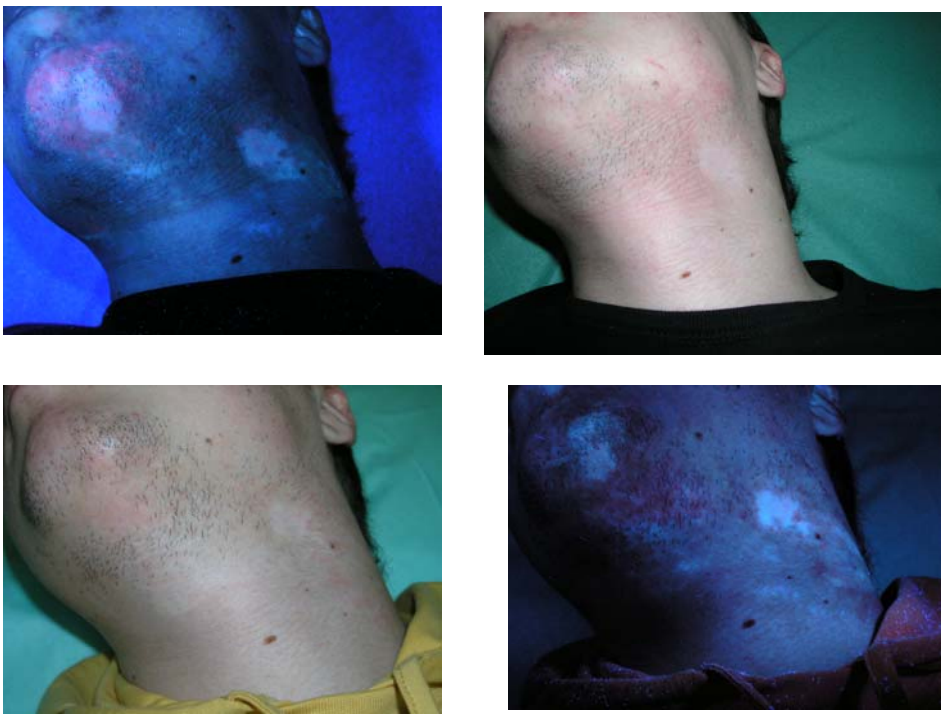
**FIGURA 18**

Paciente con psoriasis vulgar. La fluorescencia es muy positiva y delimita perfectamente el área afectada. La paciente no toleró las sesiones de TFD por lo que el tratamiento fue suspendido.

**FIGURA 19**

Imagen de un paciente con enfermedad de Hailey-Hailey perianal. La fluorescencia era positiva y delimitaba las lesiones. Tras una única sesión con TFD se obtuvo respuesta parcial. El paciente no toleró bien la sesión por lo que se interrumpió el tratamiento. La mejoría obtenida persistió durante al menos 6 meses

**FIGURA 20**



Paciente tratado por vitíligo facial. Se aprecia como las lesiones no tienen fluorescencia,la iluminación con luz de Wood permite delimitar más claramente las lesiones clínicas. En la parte inferior, tras seis sesiones de tratamiento, se aprecia como las placas acrómicas persisten sin cambios

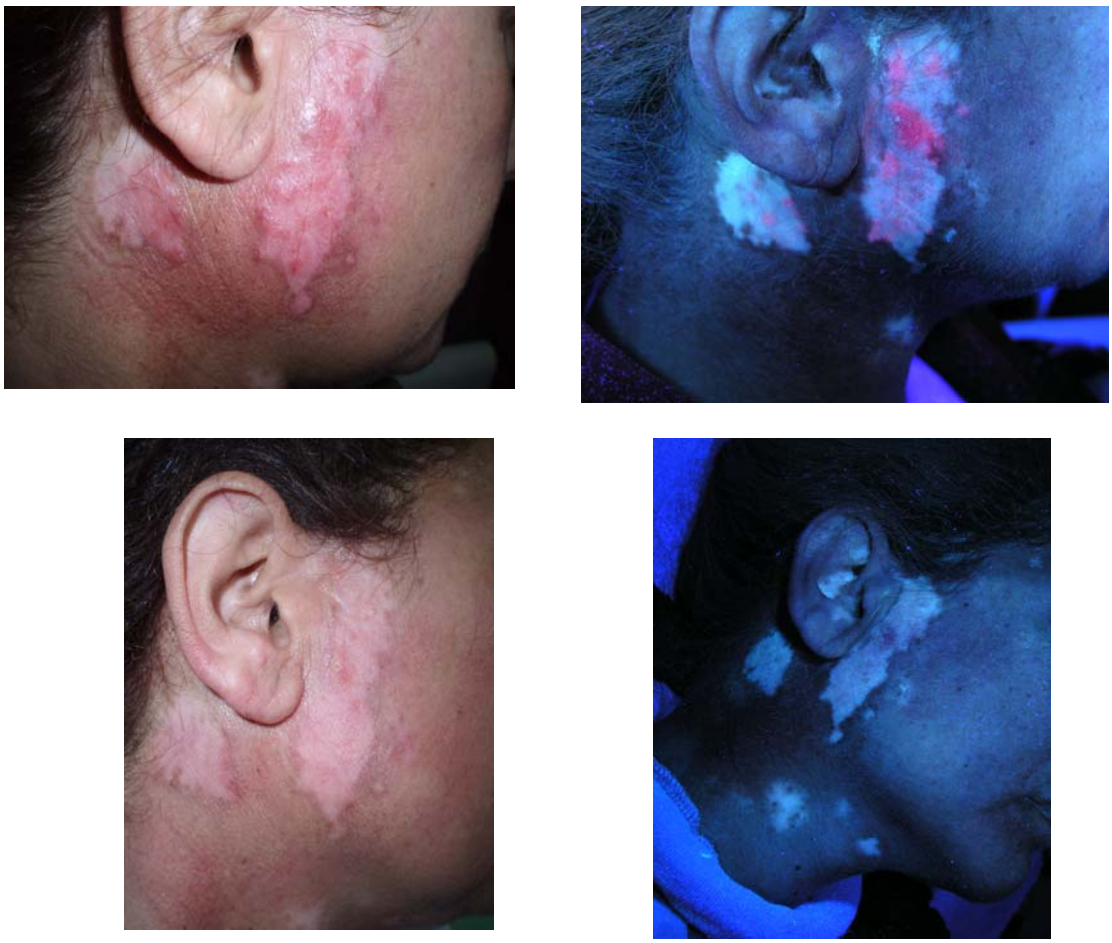
**FIGURA 21**

Paciente con LEA genital refractario a tratamientos habituales. Las lesiones emiten fluorescencia que delimita las áreas inflamadas. Tras seis sesiones de tratamiento con TFD se aprecia mejoría, respuesta parcial, con posterior recaída precoz. La fluorescencia muestra curso paralelo a la mejoría de las lesiones

**FIGURA 22**

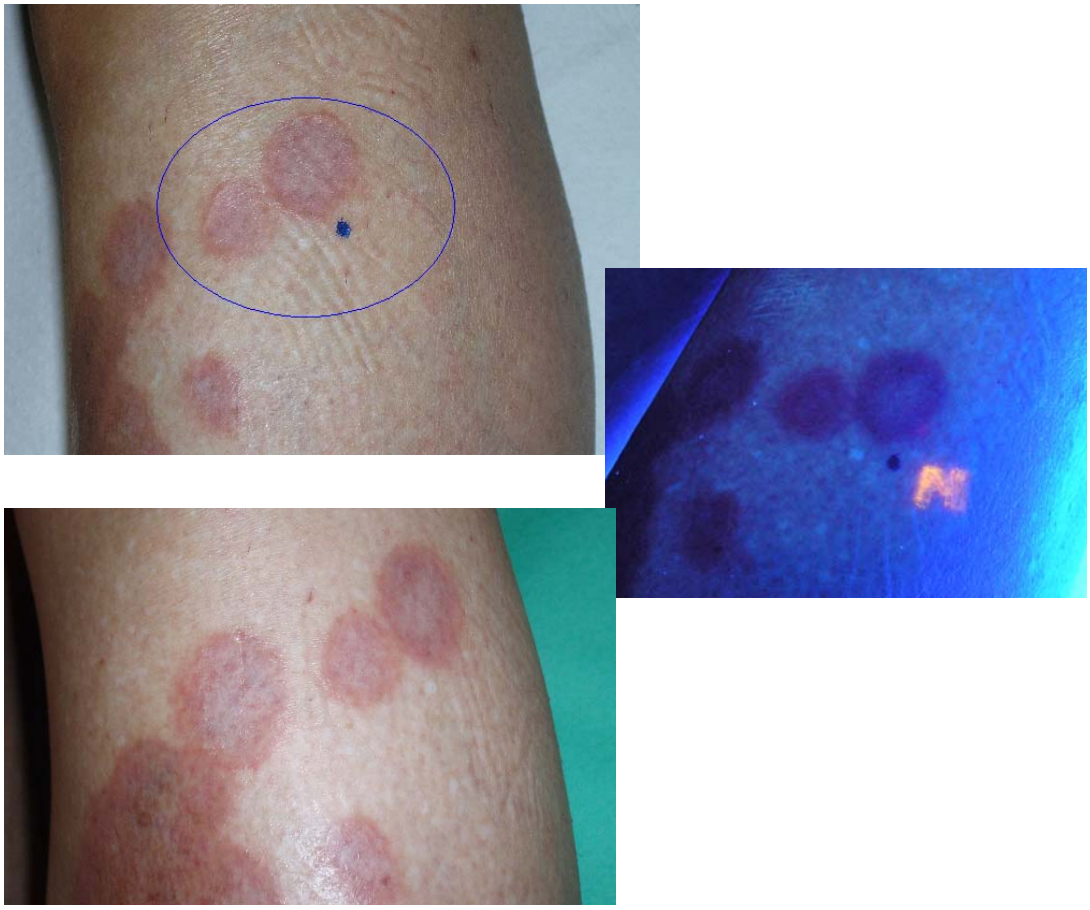
Paciente afecta de hidrosadenitis supurativa. La fluorescencia de las lesiones fue negativa. La respuesta obtenida fue parcial con ausencia de recidiva

**FIGURA 23**



Paciente tratada por lupus eritematoso discoide crónico refractario a tratamientos habituales. Tras 9 sesiones de TFD se aprecia la desparición de las lesiones, sin apreciarse recaída. La fluorescencia delimita las áreas afectas y desaparece con la respuesta al tratamiento

**FIGURA 24**



Necrobiosis lipoídica. Las lesiones no emiten fluorescencia. Tras seis sesiones de TFD no se observa respuesta al tratamiento

**FIGURA 25**

Pitiriasis liquenoide crónica. Las lesiones no emitían fluorescencia. Las respuesta fue completa en todas ellas tras una única sesión de TFD. No se observó recaída.

**FIGURA 26**

Mucinosis folicular primaria. Las lesiones no emitían fluorescencia. Tras una única sesión de tratamiento desparece el eritema y la infiltración en ausencia de recaída.

**FIGURA 27**

5 sesiones
TFD

**FIGURA 28**

4 sesiones
LCP

# DISCUSIÓN

## 1. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO Y LA EVALUACIÓN DE LA FLUORESCENCIA DE LAS QUERATOSIS ACTÍNICAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA:

### 1.1. Estudio de los resultados obtenidos por áreas tratadas y diferencias con estudios previos.

El problema fundamental que nos encontramos a la hora de evaluar la eficacia del tratamiento fue la inexistencia de un método estandarizado que nos permitiera valorar los resultados de una forma uniforme. Este hecho se explica, en gran parte, por la falta de uniformidad en los criterios de valoración de clínica de las QA. Así, muchos autores se limitan describir la respuesta contando el número de lesiones antes y después de las sesiones de TFD, incluso en algunos casos independientemente de la localización. Nosotros hemos preferido valorar la eficacia del tratamiento en función de la mejoría en la extensión de la afectación, utilizando diversas categorías según el porcentaje de mejoría, de forma similar a otras dermatosis evaluadas en la práctica habitual, como la psoriasis o la dermatitis atópica .

En nuestro estudio, para evaluar la eficacia del tratamiento, comparamos el grado de extensión de las lesiones por áreas sometidas a las sesiones de TFD, al comienzo y al final del tratamiento. Al tratarse de un estudio retrospectivo, la respuesta al tratamiento es evaluada siempre cuando éste ha finalizado y se evalúa hasta el momento en que se decide tratar de nuevo las QA en la misma localización ( periodo libre de síntomas). No hay por tanto pacientes que no hayan completado un

seguimiento hasta una nueva sesión, ya que no se seleccionan para el estudio. Esto puede implicar, como ya se comentó anteriormente, un sesgo en el seguimiento y en la valoración de la respuesta, ya que no se evalúan las razones de abandono del tratamiento. Sin embargo, para comparar los resultados de unos pacientes con otros, es necesario homogeneizar criterios y desestimar a los que no realizan el mismo tratamiento y/o seguimiento.

Para evaluar la respuesta al tratamiento establecimos un periodo de seguimiento, tras el tratamiento, cada tres meses, de forma aleatoria y establecimos dos grados de mejoría, según el porcentaje de remisión en la extensión de las QA. Para simplificarlo, dividimos sólo en dos categorías, respuesta parcial o mejoría menor del 50% de las lesiones y respuesta completa o mejoría mayor o igual del 50% de las lesiones.

La forma elegida de evaluar la tolerancia al tratamiento, es de nuevo criterio del investigador, puesto que no hay una manera estandarizada. Los pacientes dividen las dos sesiones aplicadas según su tolerancia en buena, regular o mala, y éstas se correlacionan con las localizaciones. El objetivo es evaluar, en general, si unas localizaciones se toleran mejor que otras. Esta puntuación subjetiva dada por los pacientes cuenta con la desventaja de no ser una medida objetiva y al ser una comparación inter-sujeto limita la capacidad de extraer conclusiones firmes. Sin embargo, es una limitación presente siempre a la hora de evaluar la tolerancia de los tratamientos por el propio sujeto.

En este estudio pretendemos determinar la eficacia, número de sesiones necesarias, fluorescencia pre y post tratamiento, tolerancia y periodo de remisión por localizaciones. Para ello se comparan todas estas variables, con sus valores en las tres localizaciones ( cara, cuero cabelludo y dorso de manos) mediante el test de Chi cuadrado para variables dependientes. Este análisis estadístico nos permite obtener un valor para la $\chi 2$ de Pearson que permite rechazar la hipótesis nula, y por tanto, afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas. Es decir, las variables medidas en las diferentes localizaciones, no se distribuyen de forma aleatoria. Se toma como nivel de significación $p< 0.05$.

**1.2. Características de la muestra: las queratosis actínicas más frecuentes en varones de edad avanzada.**

En el presente estudio se seleccionaron 57 pacientes con múltiples QA (más de 5) no hipertróficas, que serían en principio, los candidatos ideales para está técnica. Con este criterio de selección se observa una clara predominancia del sexo masculino (50 de 57, un 88%) y de pacientes añosos (media de los subgrupos: 74.6 años). La relación directa de las QA con la exposición solar acumulada explica que aparezcan en pacientes de edad avanzada y más en varones quizá, debido a una mayor exposición solar que la mujer a lo largo de la vida, por trabajos al aire libre, por ejemplo, y a la mayor frecuencia de alopecia, que deja expuesto el cuero cabelludo. Hemos considerado las QA una lesión independiente del sexo del paciente. En estudios previos el número de hombres y mujeres es similar y no se encuentran diferencias estadísticamente significativas

entre ambos grupos a la hora de la evaluación de las QA, luego en principio, la variable sexo no parece influir en los resultados[39-42].En el estudio de Morton y cols[43], de forma similar al nuestro, se realiza sobre una muestra con un 91% de varones.

**1.3. La TFD no es la primera opción de tratamiento para las queratosis actínicas en la práctica habitual.**

La mayoría de los pacientes remitidos para esta técnica, 39 de los 57 (68%), habían sido tratados previamente con crioterapia. Este hecho pone de manifiesto como la TFD no suele ser, en general, una técnica de primera elección. La crioterapia, por su accesibilidad, fácil manejo y mucho menor coste, suele ser la primera en utilizarse por los dermatólogos. Se tiende a pensar en la TFD como una opción cuando ésta fracasa o las lesiones son múltiples.

**1.4. Para obtener respuesta completa son necesarias, en general, dos sesiones.**

Los estudios realizados previamente con MAL-TFD para QA (Tabla I) estudian la eficacia de una sesión frente a dos sesiones[42] o bien, realizan el tratamiento con dos sesiones a todos los pacientes[39-41,43], puesto que es el régimen que ha demostrado ser más eficaz. En este caso evaluamos al revés, es decir, el número de sesiones que el dermatólogo considera necesarias para obtener una respuesta clínica adecuada. La media del grupo es de 1.9, siendo de 1.8 para la cara, 1.9 para el cuero cabelludo y de 2 para el dorso de las manos. No se llega, por tanto, a la cifra de 2 sesiones. Esto se debe a aquellos casos en que se obtiene una respuesta

terapéutica excelente y el dermatólogo desestima realizar una segunda sesión. Que esto se produzca, es más frecuente en la cara que en el cuero cabelludo. En el dorso de las manos no llega a ocurrir en ninguno de nuestros pacientes. Sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas (p =0.688), por lo tanto, parece que de forma retrospectiva, y confirmando lo que ya se ha estandarizado, el régimen ideal de tratamiento, son dos sesiones en todas las localizaciones. En nuestro estudio se separaron cada 3 semanas, sin embargo la separación entre las dos sesiones no está tan protocolizada, así oscila entre 1 y 4 semanas según los estudios.

**1.5. Respuesta, tolerancia y remisión del tratamiento de las queratosis actínicas con TFD: mejores resultados en cara que en el resto de las localizaciones**

El porcentaje de respuesta completa del grupo es de 73.1%, similar al estudio de Szeimies[39] que obtiene unas tasas globales del 69%. Sin embargo, son inferiores a los demás estudios[40-43], que se sitúan del 81 al 91%. Esta respuesta global inferior quizá se deba a la inclusión en nuestro estudio de pacientes a los que se les ha tratado el dorso de las manos, donde se obtiene una respuesta más pobre (47.5%), ya que todos los estudios previos se limitan a cara y cuero cabelludo. Si eliminásemos a los pacientes a los que se trata el dorso de las manos, el porcentaje de curación sería del 77%, más cercano al de estudios anteriores. Si comparamos estos resultados con los de la crioterapia, son bastante similares (68%-72%)[39,40,43]. Pero en la mayoría de nuestros pacientes este

tratamiento ya ha sido aplicado y se ha decidido aplicar la TFD posteriormente. Esto puede deberse a la falta de respuesta a la crioterapia, a la presencia de múltiples lesiones o a la búsqueda de un mejor resultado cosmético.

Es importante destacar como el tratamiento de las QA en la cara con TFD tiene unos resultados excelentes, con una respuesta del 92% de las lesiones, mientras que en el cuero cabelludo o en dorso de las manos, los resultados son inferiores con una respuesta del 60% y el 47.5% respectivamente, siendo esta diferencia muy significativa ($p = 0.000$). Por lo tanto, según nuestros resultados, la TFD es más eficaz en la cara, luego en cuero cabelludo y luego en dorso de las manos. Estos hallazgos son lógicos si tenemos en cuenta que el grosor de las lesiones es fundamental en esta técnica y que las QA en la cara, en general, tienden a ser menos hipertróficas que en cuero cabelludo y en el dorso de las manos. En los estudios publicados de MAL-TFD no se evalúan las lesiones por localizaciones, sólo en el estudio de Morton[43] se describe las tasas de respuesta en la cara y cuero cabelludo. A los tres meses en la cara se obtienen tasas de curación del 91-84%, frente al cuero cabelludo que obtiene un 81-84%; si analizamos los resultados a los seis meses, obtiene tasas de respuesta en la cara de 89-92%, frente a un 83-84% en el cuero cabelludo. Como se observa, los resultados son mejores en las lesiones de la cara y en porcentajes similares a los encontrados en nuestro estudio. Sin embargo, no analizan si estas diferencias son estadísticamente

significativas o no, ya que el objetivo de este estudio es comparar con crioterapia.

Un hecho fundamental para la práctica clínica es cuánto tiempo permanecen los pacientes sin requerir otro tratamiento, bien TFD o cualquier otro para las QA. El periodo medio que el paciente no requiere otro tratamiento es de 6.9 meses y de nuevo, lógicamente, se obtienen mejores resultados en la cara, con una remisión media de 7.9 meses (p =0.004). Los estudios previos nos ofrecen periodos de seguimiento más cortos, de 3 meses[39-42], salvo el de Morton que es de 6 meses[43]. Es posible que los peores resultados obtenidos también se deban a seguir a los pacientes durante más tiempo. Así, si se les hubiera evaluado a los 3 o a los 6 meses, probablemente la respuesta clínica en ese momento era mejor, ya que de media, hasta los 6.9 meses no se ha decidido aplicar otro tratamiento. Es decir, antes no se decidió tratar, probablemente porque el paciente no lo necesitaba.

La TFD para el tratamiento de las QA es un tratamiento subjetivamente bien tolerado, ya que así lo consideran el 72% de los pacientes. Si analizamos los datos por localizaciones, el cuero cabelludo es la zona peor tolerada, ya que aproximadamente sólo la mitad de los pacientes tolera bien las sesiones (p =0.008). Por tanto, en general, el cuero cabelludo requiere usar medidas que disminuyan el dolor (humidificar, interrumpir el tratamiento) más frecuentemente que el resto de las localizaciones. La tolerancia es excelente en las manos, todos los pacientes lo toleraron bien y en la cara, donde el 88% también lo toleró

bien. En uno de los estudios previos se compara la tolerabilidad de la TFD con la de la crioterapia, y se obtiene que los pacientes toleraron mejor la TFD[39]. Pero el resto de los estudios no valoran la impresión subjetiva de dolor de los pacientes o si una zona es más dolorosa que otra al aplicar TFD. La mayoría se centran en evaluar el resultado cosmético del tratamiento, bien para el dermatólogo, el paciente o ambos. Que el paciente experimente dolor o escozor durante la exposición a la luz se considera normal y derivado del propio mecanismo de la TFD. Sólo que en algunos pacientes alcanza gran intensidad, y requieren fraccionar la sesión ( con descansos breves) o bien humedecer la zona.

**1.6. La fluorescencia no se distribuye al azar y su extensión dentro del área a tratar se correlaciona positivamente con la respuesta al tratamiento.**

Este es el primer estudio en la literatura revisada, de tratamiento de QA con TFD en el que se evalúa la correlación de la fluorescencia de las lesiones con la respuesta al tratamiento. Existe un estudio previo en la literatura que utiliza el diagnóstico de fluorescencia y el fotoblanqueamiento de las QA con ALA-TFD para calcular el ajuste de las fluencias de la luz para obtener mejores resultados[152]. En este sentido, el objetivo de este estudio es diferente al nuestro, aunque comparten una idea en común, que es relacionar la fluorescencia y el agotamiento de la misma con la respuesta clínica. Se trata, de un estudio con menor nivel de evidencia científica que los ensayos clínicos hasta ahora publicados, sin

embargo aporta una ventaja que no tienen los otros, y es que evalúa lo que ocurre en la práctica clínica habitual.

La aplicación de MAL tópico lleva a la acumulación de ppIX en las células neoplásicas y preneoplásicas. El diagnóstico por fluorescencia consiste en la detección mediante luz ultravioleta (luz de Wood) la acumulación de ppIX. Señala así, las células potencialmente destruibles por la TFD y por tanto, parece lógico pensar que se pueda correlacionar con una capacidad de obtener mejor respuesta al tratamiento[1,3]. Este es el primer estudio de la literatura que trata de evaluar esa correlación. La forma seleccionada de medirla fue también, al igual que las lesiones, por el porcentaje del área a tratar que exhibía fluorescencia roja. No obstante se trata de un parámetro difícil de evaluar, probablemente, en el futuro, se puedan desarrollar métodos para medirla a través de la fotografía digital. Hemos hallado que la fluorescencia no se distribuye al azar, sino que de forma muy significativa ($p = 0.000$), la fluorescencia pre y post-tratamiento, es más intensa en la cara, que en el cuero cabelludo y en el dorso de las manos. Esto se puede deber a varias razones. La primera es la fluorescencia endógena de *Propionybacterium acnes*, más intensa en las áreas seborreicas (cara); la segunda, a que las lesiones en la cara son menos hiperqueratósicas y penetra el MAL con más facilidad en las QA. Y por último, a la presencia de mayor inflamación en las lesiones faciales, lo que da una mayor florescencia en las lesiones y perilesional. Sea cual sea la causa, a efectos prácticos, la fluorescencia pre-tratamiento y la disminución de ésta al iluminar con luz roja, tiene una fuerte correlación

con la respuesta clínica ( p =0.008 y p = 0.002, respectivamente). De esta forma, el 75% de los pacientes que tienen respuestas completas, tenían fluorescencia en más del 70 % del área a tratar. Y por el contrario, la mayoría de los pacientes con respuestas parciales (75%) tenían fluorescencias inferiores al 30% del área a tratar. La disminución de la fluorescencia también parece un parámetro importante a la hora de predecir la respuesta al tratamiento. Así, el 75% de las altas disminuciones presentaron respuesta completa, frente al 22% de las no disminuciones o empeoramientos (ver tabla XV).

En la literatura revisada sólo aparece un estudio que evalúa el diagnóstico de fluorescencia en el tratamiento de múltiples QA en 37 pacientes[152], pero lo hace usando como FS ALA en vez de MAL, luego no es plenamente comparable a nuestro estudio. El MAL produce una fluorescencia más selectiva que el ALA, luego en principio, es más indicado para efectuar diagnóstico por fluorescencia al ser más preciso[23,24]. El objetivo de ese estudio fue variar diferentes fuentes de luz, en su intensidad y en su longitud de onda, para obtener fotoblanqueamiento de las QA y ver si así se obtenía una mejor respuesta. La idea de que la fluorescencia y la disminución de la misma al agotarla con una fuente de luz es común a ambos estudios, sin embargo, en sentido estricto, son estudios diferentes, no sólo por el FS. En nuestro trabajo vamos de la respuesta a la fluorescencia y no variamos las fluencias ni la longitud de onda de la luz; en cambio ellos operan al revés, agotando la fluorescencia con diferentes fluencias y viendo posteriormente la respuesta. Bien es

cierto, que encuentran como en nuestro caso, que una mayor tasa de fluorescencia inicial y de fotoblanqueamiento se correlaciona con una mejor respuesta de las QA. Evalúan a los pacientes a las 7 semanas del tratamiento y no realizan seguimiento, a diferencia de nuestro trabajo.

El diagnóstico de fluorescencia en nuestro estudio se muestra como un predictor de la respuesta al tratamiento, no sólo como una forma de mejorar el diagnóstico clínico. El área que exhibe fluorescencia y la disminución de la fluorescencia tras una sesión del área ocluida con MAL, se correlaciona con mejor respuesta y mejor tasa de remisión.

## 2. RESULTADOS DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA EN NUEVAS INDICACIONES

### 2.1. Discusión de los resultados y el diagnóstico de fluorescencia obtenidos en las diferentes enfermedades evaluadas para su tratamiento con TFD

#### 1. Enfermedad de Bowen

La EB ha sido ampliamente estudiada en loa literatura. La evidencia de la efectividad de la TFD en su tratamiento ha llevado a la reciente aprobación de la misma para su uso[44]. La tabla III resume todos los estudios publicados.

Los resultados en nuestra serie de 8 pacientes son excelentes. Tras dos sesiones separadas 1 semana, con MAL 3 horas y luz roja, todos los pacientes obtienen una respuesta completa y por tanto, finalizan el tratamiento. Tras 6 meses de seguimiento no se aprecian recaídas y la tolerancia fue clasificada como buena por todos ellos. Estos resultados son

sensiblemente mejores a los publicados en la literatura, que no obstante, también son muy buenos. En el único estudio publicado con MAL[43], nuestro mismo FS, y también con una luz roja, las tasas de respuesta completa son del 88%, tras 12 meses de seguimiento. La tolerancia también fue buena en todos los pacientes. Este estudio se realiza sobre 96 lesiones de EB, con tasas de respuesta similares. Quizá si nuestro periodo de seguimiento de los pacientes se hubiera ampliado a 12 meses, como en este estudio, los resultados se aproximarían aún más.

El resto de los estudios publicados se realizan con ALA y con diferentes fuentes de luz, roja, láser, verde, luego no son plenamente comparables con nuestros resultados ( ver tabla III) [51-57]. En todos ellos, la respuesta al tratamiento con TFD de la EB, es muy buena, con tasas de respuesta que van del 100% ( como en nuestro estudio) al 72%, situándose la mayoría de los resultados por encima del 80%. El estudio que obtiene la peor respuesta[57], del 72%, está realizado con una luz verde, que penetra de forma incompleta en toda la epidermis, quizá por esto se deba la peor respuesta.

En todos nuestros pacientes afectos de EB el diagnóstico fotodinámico fue exacto y se correlacionó con la clínica. Por lo tanto, es una herramienta útil para el diagnóstico de los límites tumorales, para monitorizar tratamiento y detectar recidivas. Esta situación aparece reflejada en la literatura[128], aunque no hay estudios dedicados a ello, como en nuestro caso.

Podemos concluir, con nuestros datos más los de la literatura revisada, que la TFD es una opción muy buena para el tratamiento de la EB, con tasas de curación en torno al 90-100% en dos únicas sesiones tras periodos de seguimiento de 6 a 12 meses. Es, además, bien tolerada por los pacientes.

2. Verrugas virales

La respuesta de los pacientes con VV tratadas con TFD fue buena, con un 75% de curación y ausencia de recaída. Se trataron ocluyendo MAL 3 horas y luego con LCP como fuente de luz, en sesiones semanales. La tolerancia fue buena en todos los pacientes (100%). Nuestros resultados no son plenamente comparables con los de los estudios previos, ya que están todos realizados con ALA y ninguno utiliza el LCP como fuente de luz ( utilizan luz roja, visible o azul). Las tasas de respuesta oscilan entre el 48%[128] y el 75 % de curación[129], frente a un 20% con crioterapia[128]. La principal ventaja de nuestra fuente de luz es la excelente tolerancia frente a la mala tolerancia de las otras, con tasas de curación similares. Todos los pacientes que se curaron de nuestro grupo lo hicieron antes de las seis sesiones protocolizadas, siendo la media de sesiones aplicadas 4.88 en el grupo de 8 pacientes.

El LCP aislado, sin utilizar MAL, ha sido utilizado para el tratamiento de VV recalcitrantes a dosis similares a las utilizadas en nuestro pequeño grupo de pacientes. Sin embargo se requieren más sesiones. En un estudio publicado recientemente se obtienen curaciones del 89% tras 10 sesiones. A la quinta sesión, que es cuando curan el 75% de nuestros pacientes,

ellos obtienen tasas de curación del 47%[159]. En otro estudio realizado sobre 134 pacientes, obtienen tasas de curación del 62% tras ocho sesiones[160]. Parece, por tanto, que el FS pueda jugar un papel, acelerando la curación de las VV. Sin embargo, son necesarios aún más estudios para extraer conclusiones.

Es curioso que las VV no presentan fluorescencia. Sin embargo es la patología, excluyendo las indicaciones aprobadas, en la que se ha demostrado más concluyentemente que la TFD es una opción de tratamiento. Además, hay estudios in vitro que demuestran la captación de ALA y la inactivación de las particulas virales[127]. Por ello, en el caso de las VV el diagnóstico fotodinámico no es de utilidad.

La TFD se muestra como una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento de las VV. Su mayor coste, en tiempo y dinero, hace que se plantee como una opción para cuando son recalcitrantes.

3. Poroqueratosis actínica superficial diseminada

Hay dos publicaciones previas del tratamiento de la PASD con TFD con diferentes resultados. La primera publica tres casos tratados con ALA con pobres resultados[79]. La segunda usa los mismos parámetros que nosotros, MAL y luz roja ( Akilite®, 630 nm, 37J/cm2) en un solo paciente, dos sesiones separadas una semana, con desaparición de las lesiones[86]. Justifican su eficacia respecto al estudio previo en la mayor selectividad y penetración del MAL respecto al ALA. En nuestro estudio publicamos seis casos adicionales de pacientes afectos de PASD tratados con TFD[161], con los mismos parámetros que el segundo estudio, pero con sesiones

repetidas ( media de 5.17 sesiones aplicadas). Los resultados se resumen en la tabla XXI. Nuestros resultados fueron pobres en general, sólo se obtuvo en algunos casos ligera disminución de la rugosidad de las lesiones, pero las lesiones no desaparecieron en ninguno de los pacientes tratados. No observamos ningún efecto secundario y las sesiones fueron bien toleradas. Decidimos aplicar una sesión cada 15 días de forma similar a otros protocolos utilizados en QA[40,43] y con el objetivo de favorecer el cumplimiento terapéutico.

La fluorescencia fue negativa en todos los pacientes, lo que puede justificar la ausencia de respuesta por ausencia de captación del FS. Sin embargo, como ya se ha comentado, las VV no exhiben fluorescencia y responden bien al tratamiento.

Nuestros resultados afianzan la idea de que la TFD no es un tratamiento prometedor para la PASD, sin embargo sólo se han publicado series cortas o casos aislados y son necesarios más estudios.

**TABLA XXI. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON POROQUERATOSIS ACTÍNICA SUPERFICIAL DISEMINADA TRATADOS CON TFD Y RESULTADOS**

---

| | EDAD/ SEXO | TIEMPO DE DIAGNÓSTICO ( años) | BIOPSIA CUTÁNEA | ÁREA AFECTADA | TRATAMIENTOS PREVIOS | NÚMERO DE SESIONES (1/15 dias) | RESULTADOS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 63/M | 2 | SI | Piernas | Queratolíticos, calcipotriol, crioterapia | 5 | Leve reducción de la rugosidad de las lesiones |
| 2 | 74/M | 4 | SI | Piernas | Queratolíticos, calcipotriol, crioterapia, retinodies tópicos | 6 | Leve reducción de la rugosidad de las lesiones |
| 3 | 72/M | 2 | SI | Piernas Brazos | Queratolíticos, 5-fuorouracilo, corticoides tópicos, calcipotriol, crioterapia | 5 | Ninguno |
| 4 | 74/V | 2 | SI | Piernas Tórax | Queratolíticos, corticoides tópicos, calcipotriol | 6 | Leve reducción de la rugosidad de las lesiones |
| 5 | 62/V | 2 | SI | Tórax | Queratolíticos, calcipotriol, crioterapia | 4 | Ninguno |
| 6 | 55/M | 3 | SI | Piernas | Queratolíticos, calcipotriol, crioterapia | 5 | Leve reducción de la rugosidad de las lesiones |

4. Alopecia areata

Como se comentó en la introducción, las evidencias de la eficacia de la TFD en la AA son controvertidas. Existen dos estudios, uno con buenos resultados[113] y otro con malos resultados[114]. El primero encuentra repoblación en dos pacientes tras aplicar una forma tópica de hematoporfirina seguida de irradiación UVA. En el segundo usa ALA tópico y luz roja bisemanal en cinco pacientes sin resultados. Nuestro estudio ha sido el primero realizado con MAL[162].

Existe una asociación demostrada entre el antígeno leucocitario humano ( HLA) y la AA, está asociación sugiere un papel de los linfocitos T, así como autoinmune, en la patogenia de la enfermedad[163]. En estudios en animales y en el LCCT se ha demostrado que la TFD tiene la capacidad de disminuir el número de linfocitos T CD4 e inactivar los que están activados[126]. Además, la luz roja adquiere suficiente profundidad de penetración ( 1mm) para alcanzar el infiltrado linfoide alrededor del folículo. Basándonos en estas observaciones, decidimos explorar la TFD en la AA.

Seleccionamos una sesión mensual de forma similar a otros estudios realizados en LCCT y por comodidad para los pacientes.

Los pacientes tratados con TFD afectos de AA se resumen en la tabla XXII. Ninguno de los pacientes afectos de AA del cuero cabelludo alcanzó una repoblación completa. Durante todo el tratamiento las áreas afectas de control permanecieron sin cambios. En dos de los pacientes pudimos constatar, sólo en el área tratada, la aparición de un cabello muy fino, pero en menos del 10% del área tratada tras aplicar 10 y 12 sesiones (

pacientes 1 y 2 respectivamente). El paciente afecto de AA de la barba obtuvo en la zona tratada repoblación completa  a las 4 sesiones. Este es, según la literatura revisada, el primer caso de repoblación constatada, al tratar con TFD ( consideramos el primer estudio[113] como una variante de fototerapia, más que realmente TFD).

Tratamos a los pacientes durante una media de 8 meses y todos recibieron más de 6 sesiones. Pensamos que éste es un tiempo suficiente y un adecuado número de sesiones para evaluar la respuesta al tratamiento. En los tratamientos habitualmente usados en la AA, cuando se alcanza la repoblación, suele ser a las 4-8 semamas[163].

Durante el tratamiento los pacientes no sufrieron dolor o disconfort. Después de la sesiones se apreciaba ligero eritema en el área tratada, que duraba unas 12-24 horas, pero no aparecieron nunca costras, hipo o hiperpigmentación. En uno de los casos ( paciente número 2), tras una de las sesiones apareció ligero eritema perifolicular, pero desapareció en menos de 1 hora.

No apreciamos ningún patrón específico de fluorescencia pre o post-tratamiento, por lo que, el diagnóstico de fluorescencia, parece no jugar un papel en la AA.

De los 6 pacientes tratados, sólo uno tratado en la barba experimentó repoblación. Se trata del primer caso publicado en la literatura revisada que experimenta repoblación con TFD en esta localización. Quizá la AA de la barba responda mejor al tratamiento con TFD, pero son necesarios aún más estudios. Debido al curso impredecible

y fluctuante de la AA es difícil sacar conclusiones con tan pocos pacientes. A pesar de esto, nuestro estudio, de forma similar al previo con luz roja, sugiere que el tratamiento con TFD es ineficaz.

5. Linfoma cutáneo de células T

El LCCT es, fuera de las indicaciones aprobadas, una de las patologías más estudiadas, aunque a base de pequeñas series. Las bases de su mecanismo de acción son bien conocidas y se fundamentan en su capacidad de inactivar los LT de las placas[68-71].

Todos los estudios están realizados con luz roja, como la nuestra, ya que buscamos profundidad de acción para llegar a la dermis. Todas las series están realizadas con ALA como FS, salvo la más reciente, de Zane y la nuestra, que utilizan MAL. Las características de nuestra pequeña serie de pacientes se resumen en la tabla XXII, todos los pacientes tratados son en fase de placa, ninguno en fase tumoral, por el límite en la penetración de la luz.

Nuestros resultados en el tratamiento del LCCT fueron moderados comparados con las de otros estudios. Obtuvimos una tasa de respuesta completa del 20% y parcial del 60% en los cinco pacientes tratados. Uno de los pacientes no respondió al tratamiento. En las series los resultados varían, desde el 100% al 75% de la serie de Zane[79], la más reciente. En la serie más larga de pacientes, la de Edstrom[76], sobre 10 lesiones tumorales, encuentra una tasa de respuesta completa del 90%; el resto de las series son de tamaño similar o inferior a la nuestra. Si atendemos a resultados plenamente comparables, nuestros parámetros son idénticos a

los de Zane y colaboradores, y los resultados prácticamente también. Esto quizá pudiera indicar que el MAL es peor FS que el ALA para tratar LCCT, sin embargo las series son muy cortas para extraer conclusiones.

De los pacientes con respuesta parcial o completa no apreciamos recaída en ninguno de ellos, sin embargo, nuestro periodo de seguimiento es muy corto si comparamos con los estudios previos publicados ( resumidos en la tabla V) que llegan hasta los 33 meses en algunos casos. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes es fundamental, debido a que la TFD inactiva, pero no destruye los linfocitos de la placa.

Las sesiones fueron toleradas en su totalidad y todos los pacientes cumplieron el tratamiento, aunque el 40% de los pacientes calificó la exposición a la luz como de regular tolerancia. Una de las pacientes presentó, al día siguiente de la tercera sesión una reacción eccematosa generalizada, en forma de placas eritematodescamativas y lesiones de prúrigo. Pensamos que podía ser por hipersensibilidad al MAL tópico, pero no reapareció en las siguientes sesiones, por lo que no parece probable. Quizá se deba a un mecanismo derivado de la acción de la TFD en el LCCT. Curiosamente, ésta es la paciente que no respondió al tratamiento.

Como ya se ha visto en los estudios previos, las placas de LCCT exhiben fluorescencia y además, ésta delimita perfectamente la lesión y se correlaciona con la clínica, al desaparecer en los pacientes que responden al tratamiento.

Los resultados en el LCCT son prometedores para lesiones localizadas que no respondan a los tratamientos habituales. Sin embargo,

los pacientes requieren seguimiento y no es un tratamiento útil para lesiones múltiples. Aún los resultados son basados en series de casos y se necesitan más estudios.

6. Psoriasis

- Psoriasis vulgar

Nuestro resultados en el tratamiento del psoriasis con TFD no fueron nada favorables. Seleccionamos 4 pacientes con placas persistentes que no respondían a los tratamientos habituales, en diferentes localizaciones, que incluían codos en dos pacientes, rodilla en otro y una placa en la vulva. Ninguno de los pacientes toleró la exposición a la luz roja tras la incubación del MAL 3 horas, desde los primeros segundos no soportaron el tratamiento y no lo pudieron completar. La respuesta, por tanto, fue incompleta en todos. El 100% calificó la tolerancia como mala y todos abandonaron el tratamiento por el dolor.

La psoriasis es una dermatosis en la que la TFD ha sido bien estudiada, su carácter crónico, frecuente en la población y habitual resistencia a los tratamientos habituales hizo que los dermatólogos buscaran pronto el papel de la TFD en esta enfermedad. Su mecanismo de acción se conoce a través de varios estudios y consiste en la inducir la apoptosis de los linfocitos de la placa[83] y liberar mediadores de la inflamación en la misma[87]. Todos los estudios refieren como un tratamiento mal tolerado y abandonan pacientes, pero en ninguno pasa lo que en el nuestro. La diferencia fundamental es que nuestro FS es el MAL, más lipofílico y

selectivo que el ALA. Su absorción en las células diana es mucho mayor y eso puede aumentar el dolor hasta el punto de no ser tolerable la sesión.

Las placas de psoriasis emiten fluorescencia tras la oclusión del MAL, que delimita perfectamente las lesiones, como ya se ha publicado en estudios previos. La ausencia de respuesta no nos permitió evaluar si la fluorescencia muestra correlación con la clínica. Si bien la literatura refleja que sí[91,92].

Nuestros resultados nos han llevado a considerar a la TFD como un tratamiento inadecuado para la psoriasis debido a su mala tolerabilidad. Sólo Bissonete y cols[92] obtienen excelentes resultados con ALA vía oral y una fuente de luz verde, más cercana al ultravioleta, ya conocido como efectivo en el psoriasis. Quizá este sea el futuro de la TFD en el psoriasis, el uso de FS orales y lámparas similares a las cabinas de fototerapia, para focalizar el tratamiento en las placas. Aún falta mucho por investigar para que la TFD sea en el psoriasis una opción frente a los tratamientos ya conocidos.

- Psoriasis ungueal.

Respecto al PsU, se seleccionaron un total de 14 pacientes para nuestro estudio, todos ellos ( tabla XI) habían recibido tratamientos tópicos previos para su PsU. Esto nos expresa que nuestros pacientes demandaban un tratamiento para su afección, bien por motivos cosméticos, inacapacidad funcional o bien por preocupación, y que además no estaban afectos de forma severa y estable en el resto del cuerpo, ya que ninguno había tomado tratamiento sistémico para su psoriasis. De

hecho, su PASI medio es de 9.29. Una visión global de los datos de cada paciente, permite observar que todos los pacientes mejoraron en algún grado con este tratamiento. Es decir, no hay pacientes no respondedores. Los pacientes tratados con uno u otro tratamiento, siempre disminuyeron su puntuación NAPSI total. De esto se deducen las expectativas de este tratamiento, siempre podremos garantizar algo de mejoría al aplicarlo.

Cuando analizamos las 121 uñas, tanto en las tratadas con TFD como con LCP, se aprecia (figuras 9 y 10) una disminución progresiva del NAPSI global y NAPSI matriz y lecho. Esto indica una mejoría con el procedimiento, como sugerían los resultados por pacientes. Visto de otra forma, la tabla XX muestra como las puntuaciones más frecuentes ( modas) de NAPSI global, matriz y lecho, con uno u otro tratamiento a lo largo de los 6 meses, van disminuyendo. Es decir, se aprecia mejoría con el tratamiento. Se compararon los resultados entre la TFD y el LCP, tanto en NAPSI global, como matriz y lecho, sin encontrar diferencias significativas entre ambas modalidades de tratamiento. Es decir, parece que la oclusión con MAL no añade efectos beneficiosos al LCP, bien porque no tenga realmente ninguna acción, bien porque el tiempo de oclusión elegido fue insuficiente o bien porque los resultados sean diferentes a los realizados in vivo.

Visto desde otro punto de vista, si desglosamos los resultados en matriz y lecho, y los comparamos con uno u otro tratamiento, observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas. Esto es, ambos tratamientos mejoran los parámetros de la matriz y del lecho. Esto es

importante, ya que a la hora de diseñar el estudio, nos surgió la duda de si realmente el LCP llegaría a alcanzar el lecho proximal, al estar más profundo que la matriz.

**TABLA XXII. PACIENTES CON ALOPECIA AREATA TRATADOS CON TFD: CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS**

| NUM DE PAC. | EDAD/ SEXO | DURACIÓN DEL BROTE ACTUAL (meses) | AREA AFECTADA | TRATAMIENTOS PREVIOS | NÚMERO DE SESIONES (una/mes) | RESULTADOS DEL TRATAMIENTO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 43/V | 24 | occipital | Corticoides tópicos e intralesionales | 10 | Pelo blanco y fino en algunas zonas ( menos del 10% del área tratada) |
| 2 | 34/M | 144 | alopecia totalis | Corticoides tópicos,intralesionales y orales, minoxidil, DFCP, antralina, ciclosporina | 12 | Pelo blanco y negro en algunas zonas ( menos del 10% del área tratada) |
| 3 | 70/M | 40 | occipital | Corticoides tópicos, orales e intralesionales | 7 | Ninguno |
| 4 | 52/M | 32 | temporal | Corticoides tópicos e intralesionales, minoxidil, tacrolimus tópico, DFCP. | 9 | Ninguno |
| 5 | 40/M | 36 | occipital | Corticoides tópicos,orales e intralesionales, minoxidil, tacrolimus tópico, polypodium leucotomos, | 7 | Ninguno |
| 6 | 26/V | 14 | barba | Corticoides tópicos e intralesionales, minoxidil, tacrolimus tópico. | 4 | Repoblación |

V: varón; M: mujer; DFCP: Difenciprona;

**TABLA XXIII. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON LCCT TRATADOS CON TFD Y RESULTADOS**

---

| NUM DE PAC. | EDAD/ SEXO | TIEMPO DE EVOLUCIÓN | NÚMERO DE LESIONES TRATADAS | TRATAMIENTOS PREVIOS | NÚMERO DE SESIONES (una/mes) | RESULTADOS DEL TRATAMIENTO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 45/V | 120 | 1 | Corticoides tópicos, PUVA, bexaroteno | 5 | RC en la quinta sesión<br>No recaida tras 30 meses |
| 2 | 30/M | 12 | 1 | Corticoides tópicos, inmunomoduladores tópicos | 6 | RI tras completar seis sesiones<br>Eccema en la cuarta sesión |
| 3 | 43/M | 24 | 3 | Corticoides tópicos, PUVA | 6 | RP<br>No recaida tras 16 meses |
| 4 | 38/V | 30 | 2 | Corticoides tópicos | 6 | RP<br>No recaida tras 9 meses |
| 5 | 44/M | 50 | 2 | Corticoides tópicos, retinoide tópico | 6 | RP<br>No recaida tras 12 meses |

NOTA: RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RI: respuesta incompleta.

7. Enfermedad de Hailey-Hailey.

Hemos tratado tres pacientes afectos de EHH basándonos en un estudio previo publicado con buenos resultados[89], pero hemos usado diferentes parámetros. Sólo uno de los pacientes completó el tratamiento. Recibió una única sesión, que toleró regular y con la que obtuvimos una respuesta parcial sin ausencia de recaída ( más de 6 meses de mantenimiento de la mejoría). Las otras dos pacientes, no toleraron la exposición a la luz roja, por lo que no llegaron a completar la una sesión completa. Consideraron las sesiones como mal toleradas y abandonaron el tratamiento.

En nuestra pequeña serie de casos de pacientes afectos de EHH tratados con TFD, los resultados no son buenos[164]. Ninguno de nuestros pacientes experimentó costras, eritema o edema ( que si ocurrió en los otros dos publicados), pero todos, presentaron molestias que duraron semanas después. Incluso en uno de los casos, requirió el uso de corticoides tópicos y sistémicos. La respuesta clínica encontrada no fue tan buena comparada con las dificultades para aplicar esta técnica. Los pacientes no se mostraron satisfechos con esta modalidad de tratamiento, y ninguno de ellos quiso repetir.

En el estudio previo publicado aplican a los pacientes ALA tópico, como fuente de luz una LIP y anestesia intralesional[89]. Para mejorar la tolerabilidad a la exposición a la luz nosotros usamos anestésicos tópicos por dos razones. Debido a los principios básicos de la TFD el oxígeno es fundamental para la reacción fotodinámica, y los anestésicos tanto tópicos

como sistémicos producen cierto grado de vasoconstricción. Además el ALA y su precursor, el MAL, son inestables en PH neutro o básico, así la aplicación de anestésicos que tengan un PH superior a 7 debe ser evitado. El único anestésico tópico que hay comercializado en nuestro país ( Lidocaína más Prilocaína, EMLA®) tiene un PH de 9, por lo que inutiliza el ALA o el MAL si se usan de forma conjunta. Nosotros, si el paciente tolera la exposición a la fuente de luz preferimos no utilizar anestésicos. En el caso de la EHH, quizá periodos de incubación más cortos o bien de irradiación a menor energía o menos tiempo podrían haber mejorado la tolerancia y a posiblemente mejorar la eficacia de la TFD.

La acantolísis que muestran los pacientes afectos de HHD se deben a anomalías en el complejo formado por las queratinas, los tonofilamentos y los desmosomas, por lo tanto las principales alteraciones se sitúan en la epidermis, en la parte más superficial de la piel[87]. Si la TFD fuera efectiva en el tratamiento de la EHH, con la técnica empleada, se tendría que haber obtenido algún resultado. El MAL, tiene una buena penetración a través del estrato córneo de la epidermis, es más, cuando éste estrato está alterado, como es el caso de la EHH, la penetración del MAL está aumentada[165]. Por otro lado, la luz roja alcanza suficiente profundidad de penetración, ya que su acción llega hasta la parte más baja de la dermis.

En nuestro grupo de pacientes, el diagnóstico de fluorescencia demostró una acumulación selectiva del MAL en las lesiones, y una disminución de la misma en las áreas tratadas que mejoraron. Parece por tanto, tener una correlación clínica positiva.

Hay aún muy pocos estudios de la TFD en la EHH. Nuestros resultados no han sido satisfactorios y contrastan con dos pacientes en que el tratamiento funcionó eficazmente. Se necesitan aún más pacientes de esta rara dermatosis, tratados con TFD para conocer cúal es realmente su papel.

8. Vitíligo

Las características de los pacientes afectos de vitíligo tratados con TFD se resumen en la tabla XXIV. De forma similar al resto de los pacientes, estos pacientes no recibieron ningún otro tratamiento para el vitíligo durante el periodo de estudio y también se dejaron áreas de control sin tratar. Pero, además en ellos el tratamiento se realizó evitando la exposición solar y el verano, para tratar de minimizar las interferencias por la luz del sol, en el caso de una hipotética repigmentación. Por otro lado el tiempo de oclusión se disminuyó a 90 minutos- 2 horas, ya que la piel afecta de vitíligo no tiene la reflectancia de la melanina y existía la posibilidad de provocar un daño fototóxico en los pacientes. Aplicamos un total de 6 sesiones de media (6,7 y 6) sin obtener ningún resultado. Como se comentó en la introducción de este trabajo, desde el punto de vista patogénico la TFD podría jugar un papel en el tratamiento del vitíligo, al actuar disminuyendo el infiltrado linfocitario que destruye progresivamente los melanocitos[64] y a través de la modulación de la respuesta oxidativa[130]. Decidimos aplicar una sesión mensual de forma similar a estudios previos en linfomas y para facilitar a los pacientes el cumplimiento del tratamiento. Dos de los pacientes no habían querido ser

tratados con fototerapia porque no podían acudir tres días en semana al hospital.

Los pacientes fueron tratados durante un periodo medio de 6 meses. Pensamos que es tiempo suficiente para evaluar la respuesta clínica, si bien el vitíligo responde lentamente a los tratamientos, la mayoría de los pacientes con vitíligo facial tratados con fototerapia responden antes de los 6 meses[135].

Durante el tratamiento ninguno de los pacientes experimentó dolor o molestias, y después de la exposición a la luz no sufrieron costras, eritema o edema.

No apreciamos fluorescencia tras la oclusión del MAL, por lo que el diagnóstico de fluorescencia no parece jugar ningún papel en esta enfermedad. Quizá la ausencia de captación justifica la ausencia de respuesta, si bien, como ya se ha comentado anteriormente en este trabajo las VV no tienen fluorescencia y responden bien al tratamiento con TFD.

En nuestro pequeño grupo de pacientes ninguno experimentó repigmentación. Debido al curso fluctuante del vitíligo y nuestro pequeño número de pacientes, nuestro estudio no permite extraer conclusiones. Se trata, según la literatura revisada, del primer estudio[166] que evalúa la TFD en el vitíligo y por tanto un pequeño paso más para el desarrollo de esta técnica, pero aún son necesarios más estudios.

**TABLA XXIV. PACIENTES AFECTOS DE VITÍLIGO TRATADOS CON TFD**

---

| NÚMERO DE PACIENTE | EDAD/ SEXO | DURACIÓN DEL EPISODIO (meses) | ÁREA AFECTA | TRATAMIENTOS PREVIOS | NÚMERO DE SESIONES (1/mes) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 23/V | 12 | Barba | Corticoides tópicos, inmunomoduladores tópicos | 7 |
| 2 | 27/V | 20 | Barba | Corticoides tópicos, inmunomoduladores tópicos, análogos de la vitamina D tópicos | 6 |
| 3 | 45/V | 45 | Cara | Corticoides tópicos, inmunomoduladores tópicos, análogos de la vitamina D tópicos, fototerapia | 6 |

9. Liquen escleroso y atrófico

Las dos pacientes tratadas con TFD por LEA, que no respondían a tratamientos convencionales, experimentaron respuesta parcial, a las 4 sesiones. Ante la mejoría se decidió interrumpir el tratamiento y una de ellas, la de localización genital, recayó de forma precoz.

La razón para intentar la TFD en esta dermatosis se basa en artículos previos publicados con resultados exitosos[107,108], todos de localización genital. Existe una serie de 12 pacientes tratadas con ALA y láser Argón, y un caso aislado tratado con ALA y luz roja. En estas dos pacientes son las primeras en que se utiliza MAL como FS y LCP como fuente de luz. La razón para elegir el LCP fue su mayor capacidad para localizarse en las lesiones, sobre todo a nivel de los genitales, lo que aumenta de manera considerable la tolerancia a la exposición a la luz.

Nosotros observamos gran mejoría clínica de las lesiones, sin llegar a su desaparición, así como mejoría subjetiva. La paciente con afectación genital, toleró muy mal las sesiones y requirió el uso de anestesia intralesional. Mientras que la tolerancia de las lesiones tratadas fuera de los genitales fue excelente.

La fluorescencia de las lesiones de LEA no se encuentra descrita en la literatura revisada. Nosotros observamos una emisión más intensa en las áreas más afectas, eritematosas e inflamadas y menos intensa en las áreas esclerosadas. El tratamiento de las lesiones y su mejoría produjo de forma correlativa una disminución de la fluorescencia. Por tanto, en nuestros dos casos, el diagnóstico fotodinámico fue exacto y presentó una correlación clínica positiva.

Describimos, por tanto, dos casos adicionales de LEA tratados con TFD[167], con mala tolerancia y recaída precoz en las lesiones tratadas en genitales, y buena tolerancia y ausencia de recaída en las lesiones extragenitales ( éste es el primer caso en la literatura de localización extragenital). Los parámetros utilizados y el FS empleado no son iguales, y por ello, nuestros casos y los de la literatura no son plenamente comparables, además de escasos. Se necesitan más estudios para extraer conclusiones, si bien parece claro que la TFD es capaz de mejorar los casos recalcitrantes de LEA y parece prometedora en las localizaciones extragenitales.

10.Hidrosadenitis supurativa

Nuestros resultados en el tratamiento de la HS con TFD son moderados. La HS es, por otro lado, una dermatosis resistente a los tratamientos y de

evolución tórpida y recalcitrante. Las dos pacientes tratadas experimentaron respuestas parciales, sin experimentar recaídas tras 6 meses de seguimiento. La tolerancia fue buena.

Utilizamos como fuente de luz LCP, para focalizar la luz en las áreas inflamadas y para mejorar la tolerancia, ya que las áreas afectas de HS son dolorosas. El LCP, sólo, sin la asociación de un FS, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento en la disminución de las lesiones inflamatorias de acné[168], si bien no ha sido utilizado en la HS. En el acné se ha demostrado como el FS es captado y se acumula de forma selectiva en la glándula sebácea, por lo que la posterior iluminación con una fuente de luz produce su destrucción selectiva[169]. La asociación de los dos quizá produzca un efecto aditivo, pero nunca se puede descartar que la mejoría encontrada en las áreas tratadas, se deba únicamente al LCP. Gold[170] discute los estudios en la HS y argumenta que no son exitosos porque centran su diana en la glándula sebácea. Para ello utilizamos tiempos de incubación largos, de más de tres horas, para permitir la captación en mayor profundidad en la piel. Y por eso, en el estudio de Strauss[119] y en el nuestro, hemos utilizado fuentes de luz cerca de los 600 nm ( LCP y diodo), para penetrar en la dermis hasta alcanzar la glándula sebácea. Este autor cree que la principal acción de la TFD en la HS es su efecto antiinflamatorio y justifica por ello el uso de tiempos de incubación cortos y luz azul, de menor penetración. Quizá este autor tenga razón, pero hasta ahora las series de pacientes tratados son muy pequeñas y aún faltan más estudios para optimizar los parámetros de la TFD en la HS.

11. Lupus eritematoso discoide crónico

Hemos tenido la oportunidad de tratar a dos pacientes afectos de LEDC de largo tiempo de evolución y resistente a las terapéuticas convencionales. Los dos pacientes respondieron de forma completa a las seis sesiones de tratamiento y no se produjo recaída durante el periodo de seguimiento. Ambos toleraron bien las sesiones[171].

Los estudios publicados de TFD en el LCCT y en la psoriasis, nos dieron las razones para intentar este tratamiento en los pacientes afectos de LEDC. Como ya hemos comentado a lo largo de este trabajo, la TFD es capaz de disminuir y desactivar los infiltrados de LT, sobre todo CD4+, en la dermis y la epidermis. Los estudios histológicos revelan como el infiltrado inflamatorio que se observa en la piel de los pacientes con LEDC presenta un infiltrado compuesto mayoritariamente por LT, con ligero predominio de CD4+ sobre CD8+[153,154].

El LEDC puede ser exacerbado o desencadenado por la exposición solar o la radiación ultravioleta, pero no se ha demostrado empeoramiento con otras longitudes de onda del espectro visible[154]. Es más, existe un estudio previo en el que demuestran la mejoría en un 60% de las lesiones de LEDC con LCP 595 nm, que tiene una longitud de onda muy similar a la luz roja ( 630 nm) utilizada por nosotros.

En nuestros pacientes la fluorescencia se mostró más intensa en las zonas más eritematosas e infiltradas, y a medida que las lesiones mejoraron con el tratamiento lo hacía también la intensidad de la fluorescencia. Parece,

por ello que el diagnóstico fotodinámico tiene utilidad en el LEDC, tanto en el diagnóstico como en la monitorización del tratamiento.

Estos son, según la literatura revisada, los dos primeros casos de LEDC tratados con TFD con resultados muy prometedores. Probablemente, de forma similar a otras dermatosis inflamatorias, la TFD mejora pero no cura las lesiones de LEDC.

12. Enfermedad de Paget

Nuestra paciente afecta de EP inoperable de la vulva no llegó a completar las 6 sesiones por mala tolerancia. En este caso debe considerarse la TFD como un tratamiento paliativo, ya que por los principios de la misma y el límite en la penetración de las fuentes de luz, no se puede garantizar la curación de las lesiones. Tras tres sesiones con MAL y luz roja se apreció aclaramiento del área tratada, que se calificó como una respuesta parcial, en ausencia de recaída. Sin embargo, las sesiones fueron muy mal toleradas, y requirieron anestesiar el área a tratar con anestésicos intralesionales. Finalmente, la propia paciente decidió no continuar el tratamiento por la mala tolerancia.

Las lesiones de la EP se delimitaron perfectamente con el diagnóstico de fluorescencia, incluso aprecia el límite de la lesión más allá de lo que se puede apreciar clínicamente, luego parece una herramienta de gran ayuda, como ya se ha publicado en un artículo[83]. Además, en nuestra paciente mostró una correlación clínica positiva, y la fluorescencia disminuyó en el área tratada de forma paralela a la mejoría clínica, luego parece útil para monitorizar el tratamiento.

Las dificultades para aplicar esta técnica en la EP la limita a casos selectivos y de forma paliativa, como en nuestro caso y el otro publicado en la literatura[82], ya que la mala tolerancia limita su uso. Al ser la EP una lesión premaligna de bajo grado de malignidad se puede plantear la disminución del tamaño de la lesión sin ser agresivos. Parece tener un futuro prometedor el diagnóstico de fluorescencia en esta dermatosis, como guía para la cirugía, biopsia y monitorización del tratamiento. Sólo hay dos casos publicados en la literatura, por lo que falta más trabajo aún para desarrollar la TFD en la EP.

13. Necrobiosis lipoídica

Esta paciente presentaba múltiples lesiones en ambas regiones pretibiales resistentes a los tratamientos habituales, hecho frecuente, por otro lado, en la NL. En las áreas tratadas, después de completar el tratamiento, con buena tolerancia, no encontramos ninguna respuesta. Las lesiones no se modificaron en ningún momento del tratamiento, y tampoco exhibían fluorescencia.

El único caso publicado en la literatura utilizó nuestros mismos parámetros, con un resultado excelente. En cuatro sesiones se apreció la desaparición de las lesiones.

Los pocos resultados hasta ahora encontrados con TFD en la NL son contradictorios. Sólo dos diferencias encontramos entre los dos pacientes tratados, una el tiempo de evolución, que era de 5 años en nuestra paciete y el del otro estudio llevaba un año. La otra diferencia es que nuestra paciente no era diabética. No sabemos si alguno de estos factores puede

justificar resultados tan dispares. La no captación del FS no tiene porque justificar la ausencia de respuesta, ya que esto no siempre es así, como ocurre por ejemplo en las verrugas virales ( ya comentado previamente). La TFD es un tratamiento seguro y con capacidad de regular la respuesta inmunitaria local y la proliferación de los microvasos. Sin embargo, aún falta por aclarar cúal es su papel en el tratamiento de esta enfermedad.

14. Pitiriasis liquenoide crónica y mucinosis folicular.

Los resultados encontrados en estas dos dermatosis fueron sorprendentes, con curación tras una única sesión y ausencia de recidiva. Ambas fueron comunicadas en la literatura[172,173], al tratarse de la primera vez que se encontraban estos excelentes resultados. Además, el resultado cosmético después del tratamiento fue muy bueno.

La base teórica para esta respuesta la hemos encontrado en los estudios realizados en los LCCT. Para algunos autores, tanto la MFP como la PLC pudieran pertenecer al espectro de los LCCT, de hecho se ha descrito el hallazgo de clonalidad en estas dermatosis así como la progresión a LCCT[142,143,149-152]. En ambas el infiltrado es predominantemente de LT CD4+, y como se ha comentado en este trabajo, la TFD ha demostrado disminuir su número e inactivarlos[68-71].

La fuente de luz utilizada fue diferente por la distribución de las lesiones. La MFP se agrupa en forma de placas, en nuestra paciente se situaban en la cara y eran resistentes a los tratamientos convencionales, lo que permite la irradiación con una lámpara de luz roja. Sin embargo, las lesiones de la PLC eran aproximadamente 20 pápulas dispersas por todo el

tegumento, así, el usar una fuente de luz como el LCP a dosis subpurpúricas, nos permite irradiar las lesiones separadamente en poco tiempo y de forma homogénea cubrir toda la superficie afecta.

Ninguna de las dos dermatosis mostró fluorescencia de las lesiones tras la oclusión con MAL, a pesar de la gran respuesta obtenida. Se afianza la idea, como en el caso de las VV, que la ausencia de fluorescencia se puede dar con buena respuesta al tratamiento.

Hasta el momento, no sabemos la razón exacta de esta buena respuesta y se necesitan aún más estudios en estas dermatosis infrecuentes, para conocer realmente el papel de la TFD. No obstante, los resultados preliminares son sorprendentes y prometedores.

15. Síndrome de Papillon-Lefevre.

La afectación palmo-plantar del paciente afecto de SPL no respondió al tratamiento de con TFD. Completó el tratamiento con buena tolerancia y ausencia de respuesta. Las lesiones no mostraron fluorescencia en ningún momento.

A pesar de que la TFD ha mostrado, como se comentó en la introducción, buenos resultados en la afectación palmo-plantar del psoriasis y ha demostrado actuar en las células donde se expresa la catepsina C ( proteína alterada en el SPL), en nuestro paciente la aplicación de este tratamiento ha sido un fracaso. Parece, en conclusión, no jugar un papel en el tratamiento de esta rara enfermedad.

# CONCLUSIONES

1. La TFD es un tratamiento eficaz y bien tolerado para las queratosis actínicas. La localización del área tratada influye en los resultados, siendo mejores en las lesiones localizadas en la cara que en las localizadas en el dorso de las manos o en el cuero cabelludo.

2. La TFD es un tratamiento efectivo en la Enfermedad de Bowen, las verrugas virales, y el LCCT. Los resultados son prometedores en el caso de la pitiriasis liquenoide crónica, la mucinosis folicular primaria y el lupus eritematoso discoide crónico.

3. La TFD no es efectiva para el tratamiento del vitíligo, la PASD, la alopecia areata, el psoriasis vulgar, la enfermedad de Hailey-Hailey, la hidrosadenitis supurativa, la enfermedad de Paget, el LEA, la hidrosadenitis supurativa, el síndrome de Pápillon-Lefevre y la necrobiosis lipoídica.

4. El diagnóstico de fluorescencia es un factor predictivo de la respuesta al tratamiento con TFD de las QA. Sin embargo, no lo es tanto en el resto de las indicaciones estudiadas en este trabajo.

## RESUMEN

El objetivo de este trabajo es evaluar la TFD en el tratamiento de las queratosis actínicas ( QA) y en nuevas indicaciones, y su correlación con el diagnóstico de fluorescencia. Se trató un total de 57 pacientes con múltiples QA en las localizaciones más habituales para este tipo de lesión: cara, cuero cabelludo y dorso de manos. En general es un tratamiento bien tolerado, con buenas tasas de respuesta y de duración de la misma, siendo la localización de las lesiones fundamental a la hora de planificar el tratamiento. Los resultados son excelentes en la cara, con respuesta en el 92.5% de las lesiones y con buena tolerancia al tratamiento. A efectos prácticos, esto implica que en cuero cabelludo y dorso de manos deberiamos modificar el protocolo para aumentar la eficacia aplicando de entrada tres sesiones en vez de dos, que se podrían interrumpir si antes se obtuviera una buena respuesta. Las lesiones de QA, tanto clínicas como subclínicas tienen la capacidad de emitir fluorescencia roja tras someterlas a la acción de fotosensibilizante MAL. Esta capacidad de emitir fluorescencia permite localizar las lesión es y además se ha relacionado con una mayor capacidad de respuesta al tratamiento. En nuestro grupo de pacientes medimos el área de fluorescencia previo y posterior al tratamiento, para comprobar si ésta se relaciona con un mejor resultado del tratamiento. Encontramos, en primer lugar, que la fluorescencia no se distribuye al azar, y es de forma estadísticamente significativa, mayor en la cara que en el resto de localizaciones. Por otro lado, la fluorescencia previa al tratamiento y

la disminución de ésta, después del mismo, se correlacionan, también de forma estadísticamente significativa, con mejores tasas de respuesta. El área de fluorescencia, se muestra así como un parámetro capaz de orientar la respuesta que se va ha obtener, antes de iniciar el tratamiento.

Con respecto a nuevas indicaciones, se incluyeron pacientes con Linfoma cutáneo de células T en fase de placa, verrugas virales y enfermedad de Bowen, con buenos resultados. Obtuvimos respuestas moderadas en pacientes con enfermedad de Paget, liquen escleroso y atrófico, morfea en placas, enfermedad de Hailey-Hailey, hidradenitis supurativa y poroqueratosis actínica diseminada. En estas dermatosis, hemos conseguido remisiones o mejoras parciales, pero no curaciones de la enfermedad. En casos como la alopecia areata o necrobiosis lipoídica, los resultados fueron nulos.

También hemos aplicado TFD en dermatosis hasta ahora no publicadas previamente con resultados variables. Han sido buenos en el caso de una mucinosis folicular primaria, pitiriasis liquenoide crónica, y lupus cutáneo. Los resultados han sido fallidos en vitíligo facial.

Si bien la psoriasis en placas es una de las dermatosis más estudiadas, para nosotros ha sido un fracaso por la mala tolerabilidad. Ninguno de los pacientes pudo llegar a ser tratado por el importante dolor durante la sesión. Estos resultados contrastan con los del psoriasis ungueal, donde obtenemos mejoría en todos los pacientes con TFD y con LCP, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, por lo que podemos

concluir que el efecto terapéutico se debe únicamente al LCP y la adicción de MAL no parece aportar mayor beneficio al LCP.

Este estudio realizado en QA se trata, según la literatura revisada, del primer estudio retrospectivo que analiza esta técnica en la práctica clínica habitual. También se trata del primer estudio que evalúa y demuestra, la eficacia del diagnóstico de fluorescencia en la previsión de la respuesta al tratamiento. La TFD está en pleno desarrollo en la época actual, con multitud de estudios evaluando su eficacia en nuevas indicaciones. Su potencial es amplio y muy interesante, y este trabajo obtiene conclusiones nuevas en este campo, sin embargo, aún queda mucho por saber de lo que puede llegar a ofrecer al dermatólogo y hacen falta muchos más estudios para poder protocolizar la técnica en las diferentes patologías tratadas.

## ABSTRACT

The objective of this work is to report the results of PDT in actinic keratosis ( AK) and other dermatosis, as well as their correlation with fluorescence diagnosis. A total of 57 patients were treated in the face, scalp and back of the hands, which are the typical sites of AK presentation. PDT is a well-tolerated treatment, with good response rates both in the lenght and clearance of the lesions. However, treatment must be planned according to the location of the lesions. Results are excellent in the face with a 92.5% of clearance rates and good tolerability. Consequently, it may be more effective to apply three sessions instead of two on the scalp and the back of the hand. For this locations, three sessions could be planning at the beginning of the treatment, and they could be interrupted if the clearance is achieved before.

AK exhibit red fluorescence under a Wood light after occlusion with methyl aminolaevulinic acid ( MAL). Fluorescence diagnosis allows detection of the lesions and has also been correlated with higher treatment response. The fluorescence area was measured in our group of patients before and after the PDT treatment, in order to confirm if it is related with treatment response. It was found that fluorescence is higher in the face than in the other locations, and that the fluorescence of the lesions previous to treatment and its decrease after the PDT session is signivicantly correlated with treatment response. Fluorescence is observed as parameter that can predict treatment response before begining the sessions of PDT.

Among other dermatosis, patients affected of cutaneous T cell lymphoma in plaques, viral warts and Bowen disease were treated with PDT with good

results. Moderate results have been obtaned in Paget disease, lichen sclerosus et atrophicus, localized scleroderma, Hailey-Hailey disease, hidradenitis suppurativa, and actinic disseminated porokeratosis. Partial responses have been achieved in these cutaneous disorders, but not completely cure. No response has been achieved in the treatment of alopecia areata and necrobiosis lipoidica with PDT.

We also have applied PDT in dermatosis not yet published in the literature. Good results have been obtanied in primary follicular mucinosis, pitiriasis lichenoides chronica and cutaneous lupus erythematosus. We have applied PDT in vitiligo without any result.

Plaque psoriasis is one of the diseases most studied, but our results were bad because of the low tolerability. None of the patient could be treated because of the discomfort during the light exposure. Nevertheless, these results are in direct contrast with the results of PDT in nail psoriasis ( NPs), with both treatments, PDT and PDL, an improvement is observed, without statistically significant differences. This means that topical MAL could not play any role in the improvement of NPs, and this effect is due to the PDL therapeutic effect.

To the best of our knowelge, this is the first study that evaluates retrospectively PDT treatment in AK in clinical practise. It is also the first study that has evaluated and demonstrated, the efficacy of fluorescence diagnosis in predicting treatment response. PDT is at present been developed, with multiple studies evaluating its efficacy in new indications. Its potential is huge and exciting, and this work achieve new conclusions

about these new indications. Nevertheless, further studies are necessary to determine its role and implement PDT in these new dermatosis.

# BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson BT, Mang T. Photodynamic therapy of cutaneous malignancies. Clin Dermatol 1995; 13: 91-96.

2. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, et al. Photodynamic therapy. J Natl Cancer Inst 1998; 80: 427-487.

3. Raab O. Ueber die Wirkung fluoreszierenden Stoffe auf Infusorien. Z Biol 1900; 39: 524-526.

4. Von Tappeiner H, Jessionek A. Therapeutische Versuche mit fluorescienden Stoffen. Munich Med Worchenschr 1903; 47: 2042-2044.

5. Policard A. Etude sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales à la lumiere de Wood. CR Soc Biol 1924; 91: 1423-1424.

6. Auler H, Banzer G. Untersuchungen ueber die Rolle der Phorphyrine bei geschwulstkranken Menschen und Tieren. Z Krebsforsch 1942; 53: 65-68.

7. Figge FHJ, Weiland GS, Manganiello LOJ. Cancer detection and therapy: affinity of neoplastic, embryonic and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins. Proc Soc Exp Biol Med 1948; 68: 640-641.

8. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, Weishaupt KR, Boyle D, Mittleman A. Photoirradiation therapy for the treatment of malignant tumours. Cancer Res 1978; 38: 2628-2635.

9. Rowe PM. Photodynamic therapy begins to shine. Lancet 1998; 351: 1496.

10. Saito T, Hayashi J, Sato H, Kawabe H, Aizawa K. Scanning electron microscopic analysis of acute photodynamic therapy for artherioesclerotic plaques of rabbit aorta using a pheophorbide derivative. J Clin Laser Med Surg 1996; 14:1-6.

11. Ben-Hur E, Oetjen J, Horowitz B. Silicon phthalocyanine Pc4 and res light causes apoptosis in HIV-infected cells. Photochem Photobiol 1997; 65: 456-460.

12. Hendrich C, Siebert WE. Photodynamic therapy for rheumatoid arthritis? Lasers Surg Med1997; 21: 525-543.

13. Stapleton M, Rhodes LE. Photosensitizers for photodynamic therapy of cutaneous diseases. J Dermatol Treat 2003; 14: 107-112.

14. Juzenas P, Juzeniene A, Kaalhus O. Noninvasive fluorescence excitation spectroscopy during application of 5-aminolaevulinic acid in vivo. Photochem Photobiol Sci 2002; 1: 745-748.

15. Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Konshaug M, Giercksky KE, Nesland JM. 5-aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy. Cancer 1997; 79: 2282-2308.

16. May BK, Bawden MJ. Control of heme biosynthesis in animals. Semin Hematol 1989; 26: 150-156.

17. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. Arch Dermatol 1998; 134: 207-214.

18. Touma D, Yaar M, Whitehead S, et al. A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keartosis and diffuse photodamage. Arch Dermatol 2004; 140: 33-40.

19. Gilaberte Y, Serra-Guillén C, De las Heras E, et al. Terapia fotodinámica en dermatología. Actas Dermosifiliogr 2006; 97: 83-102.

20. Karrer S, Baumler W, Abels C. Lg-pulsed dye láser for photodymanic therapy: investigations in vitro and in vivo. Lasers Surg Med 1999; 25: 51-59.

21. Alexiades-Armenakas M,. Aminolaevulinic acid photodynamic therapy for actinic keratosis, actinic cheilitis, acne: vascular lasers. Dermatol Clin 2007; 25: 25-33.

22. A. Harto, M. Fernández-Guarino. Diagnóstico por fluorescencia o fotodinámico. Fotografía con luz ultravioleta. Rev Chilena Dermatol 2007;

23. A. Marquet, M. Fernández-Guarino, B. Pérez-García, A. Harto, p. Jaén. Terapia fotodinámica en dermatología. Dermatología Práctica 2006; 14:30-35.

24.Smits T, Robles C, Van Erp PE, Van der Kerhof PC, Gerritsen MJ. Correlation between ppIX and fluorescence diagnosis in psoriasis and actinic keratoses using a digital fluorescence imaging system. Book of Abstract of the Annual Meeting of the European Society for Photodynamic Therapy. Italy; Brescia; 2005. p57.

25. A. Harto, C. García-Millán, A. Marquet-Ryan. La fotografía en terapia fotodinámica. Diagnóstico por fluorescencia. En: Terapia Fotodinámica. Ed Saned. 2007. p105-124.

26. Ochsner M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours. J Photochem Photobiol B 1997; 39: 1-18.

27. Ji Z, Yang G, Vasovic V, Cunderlikoba B, Suo Z, Nesland JM, Peng Q. Subcelular location pattern of protoporphyrin IX is an important

determinant for its photodynamic efficiency of human carcinoma and normal cells lines. J Photochem Photobiol B 2006; 84; 213-229.

28. Kriska T, Korytowski W, Girotti AW. Role of mitochondrial cardiolipin peroxidation in apoptotic photokilling of 5-aminolaevulinic acid treated tumor cells. Arch Biochem Biophy 2005; 25: 435-446.

29. Gomer CK, Rucker N, Murphree AL. Transformation and mutagenic potencial of porphyrin photodynamic therapy in mammalian cells. Int J Radiat Biol 1988; 53: 651-659.

30. Caty V, Liu Y, Viau G, Bissonette R. Multiple large surface photodynamic therapy sessions with with topical methylaminolaevulinate in PTCH heterozygous mice. Br J Dermatol 2006; 154: 740-742.

31. Palsson S, Gustafsson L, Bendsoe N, Soto Thompson M, Andersson-Engels S, Svanberg K. Kinetic s of the superficial perfussion and temperature in connection with photodynamic therapy of basal cells carcinomas using esterified and non-esterified 5-aminolaevulinic acid. Br J Dermatol 2003; 148: 1179-1188.

32. Ohlerth S, Laluhova D, Buzhholz J, Ross M, Walt H, Kaser-Holtz B. Changes in vascularity and blood volume as a result of photodynamic therapy can be assesed with power Doppler ultrasonography. Lasers Surg Med 2006; 38: 229-234.

33. Karrer S, Bosserhoff AK, Weiderer P, Landthaler M, Szeimies RM. Influence of 5-aminolaevulinic acid and red light on collagen methabolism of human dermal fibroblasts. Int J Dermatol 2003; 120: 325-331.

34. Almeida R, Manadas BJ, Carvalho AP, Duarte CB. Intracellular signaling mechanism in photodynamic therapy. Biochim Biophys Acta 2004; 1704: 59-86.

35. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Peng Q. Photodynamic therapy. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 889-905.

36. Korbelik M. Induction of tumour immunity by photodynamic therapy. J Clin Laser Med Sutg 1996; 14: 329-334.

37. Ferrandiz C. Dermatología Clínica. Ediciones doyma.1ª edición 1996, 296.

38. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguin N et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. J Am Acad Dermatol 2007; 125-143.

39. Szeimies RM, Barrer S, Radakovic-Fijan S et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolaevulinate compared with cryotherapy for for actinic keratosis: a prospective, randomized study. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 258-262.

40. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolaevulinate ( Metvix®)with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. J Dermatol Treat 2003; 14: 99-106.

41. Pariser DM, Lowe NJ, Stewar DM et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate ( Metvix®)is effective and safe in the

treatment of actinic keratosis: results of a prospective randomized trial. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 227-232.

42. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, et al. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate ( Metvix®) in actinic keratosis on the face and scalp. Acta Derm Venereol 2005; 85: 424-428.

43. Morton C, Campbell S, Gupta G, et al. Intraindividual right-left comparison of topical methyl-aminolevulinate-photodynamic therapy ( MAL-PDT) and cryotherapy in subject with actinic keratosis: a multicentre, randomized controlled study. Br J Dermatol 2006; 155: 1029-1036.

44. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT et al. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratosis. J Am Acad Dermatol 1999; 41:414-418.

45. Smith S, Piacquiadio D, Morhenn V, Atkin D, Fitzpatrick R. Short incubation PDT versus 5-FU in the treating actinc keratoses. J Drugs Dermatol 2003; 6: 629-635.

46. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical expeperience. J Photochem Photobiol B 1990; 6: 143-148.

47. Kennedy JC, Pottier RH. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. J Photochem Photobiol B 1992; 14: 275-292.

48. Baset-Seguin N, Ibboston S, Emtestam L, et al. MAL-PDT versus cryotherapy in primary superficial basal cell carcinoma: results of 48-months follow-up. J Eur Acad Dermatol 2005; 19: 237.

49. Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y. Photodynamic therapy using topical delta aminolaevulinate versus surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. Arch Dermatol 2004; 140: 17-23.

50. Cox MH, Eedy DJ, Morton CA.Guidelines for manegement of Bowen's disease. Br J Dermatol 1999; 141: 633-641.

51. Svanberg K, Andersson T, Killander D et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumour using topical delta-amino levulinic acid sensitazion and laser . Br J Dermatol 1994; 130:743-751.

52. Cairnduff F, Stringer MR, Hudson EJ, Ash DV, Brown SB. Superficial photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid for superficial primary and secundary skin cancer. Br J Cancer 1994; 69: 605-608.

53. Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, Mc Coll JH, Moore JV, Mackie RM. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. Br J Dermatol 1996; 135: 766- 771.

54. Stables GI, Stringer MR, Robinson DJ, Ash DV. Large patches of Bowen's disease treated by topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy. Br J Dermatol 1997; 136: 957-960.

55. Stables GI, Stringer MR, Robinson DJ, Ash DV. The treatment of Bowen's disease by topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy. Br J Dermatol 1998; 139( Supl 51): 74.

56. Varma S, Anstey A, Wilson H et al. Photodynamic theray for the treatment of Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinoma: 12 months experience with a novel light source. Br J Dermatol 1998; 139 ( Supl 51): 19.

57. Morton CA, Whitehurst C, Moore JV, MacKie RM.Comparison of red and green light in the treatment of Bowen's disease by photodynamic therapy. Br J Dermatol 2000; 143: 767-772.

58. Morton CA, Whitehurst C, McColl JH, Moore JV, MacKie RM. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. Arch Dermatol 2001; 137: 319-324.

59. Varma S, Wilson H, Kurwa HA et al. Bowen's disease, solar keratoses and superficial basal cell carcinomas treated by photodynamic therapy using a large-field incoherent light source. Br J Dermatol 2001; 144: 567-574.

60. Wong TW, Sheu HM, Lee JY, Fletcher RJ. Photodynamic therapy for Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) of the digit. Dermatol Surg 2001; 27: 452-456.

61. Dijkstra AT, Majoie IM, van Dongen JW, van Weelden H, van Vloten WA. Photodynamic therapy with violet light and topical 6-aminolaevulinic acid in the treatment of actinic keratosis, Bowen's disease and basal cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol 2001; 15: 550-554.

62. Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. Br J Dermatol 2003; 148: 539-543.

63. Dragieva G, Hafner J, Dummer R, Schmid-Grendelmeier P et al. Topical photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and Bowen's disease in transplant recipients. Transplantation 2004; 77: 115-121.

64. Britton JE, Goulden V, Stables G, Stringer M, Sheehan-Dare R. Investigation of the use of the pulsed dye laser in the treatment of Bowen's disease using 5-aminolaevulinic acid phototherapy. Br J Dermatol. 2005;153:780-4.

65. Baptista J, Martinez C, Leite L, Cochito M. Our PDT experience in the treatment of non-melanoma skin cancer over the last 7 years. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 ;20:693-7.

66. Patterson J, Edelson R. Linfoma cutáneo de células T y con infiltraciones leucémicas y linfomatosas de la piel. En Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Austen K, editores. Dermatología en Medicina General. Editorial Médica Panamericana.3a Edición. 1988: 1233-67.

67. Dummer R, Schwarz T. Cytokines as regulatory proteins in lymphoproliferative skin infiltrates. Dermatol Clin 1994; 12: 283-94.

68. Boehncke W-H, Koning K, Ruck A et al. In vitro and in vivo effects of photodinamic therapy in cutaneous T limphoma. Acta Dermatovenereol 1994; 74: 201-205.

69. Boehncke W-H, Ruck A. Naumann J et al. Comparison of sensitivity towards photodynamic therapy of cutaneous resident and infiltrating cells types in vitro. Lasers Surg Med 1996; 19: 451-457.

70. Orestein A, Haik J, Tamir J, et al. Photodynamic therapy of cutaneous lymphoma using 5- aminolevulinic acid topical aplication. Dermatol Surg 2000: 26: 765-770.

71. Rittenhous- Diakun K, Van Lenngoed H, Morgan J, et al. The role of transferrin receptor ( CD71) in photodynamic therapy of activated and malignant lymphocytes using the heme precursor delta-aminolevulinic acid ( ALA). Photochem Photobiol 1995; 61: 523-528.

72. Oseroff AR, Whitaker J, Conti C, et al. Effects of fluence and intensity in PDT cutaneous T-cell lymphoma with topical ALA : High intensity spares the epidermis. J Invest Dermatol 1996; 100; 602.

73. Wang I, Bauer B, Anderson –Engels S. Photodynamic therapy utilizing delta aminolevulinic acid in non-melanoma skins malignancies of the eyelid and periocular skin. Acta Oftalm Scan 1999; 77: 182-188.

74. Orestein A, Haik J, Tamir J et al. Photodynamic therapy of cutaneous lymphoma using 5-aminolevulinic acid topical application. Dermatol Surg 2000; 26: 765-769.

75. Markham T, Sheehan K, Collins P. Topical 5-aminolvulinic acid photodynamic therapy for tumour-stage mycosis fungoides. Br J Dermatol 2001; 144: 1262.

76. Edstrom DW, Portwit A, Ros AM. Photodynamic therapy with topical 5-aminolvulinic acid for mycosis fungoides: clinical and histological response. Acta Derm Venereol 2001; 81: 184-188.

77. Leman JA, Dick DC, Morton CA. Topical 5-ALA therapy for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. Clin Exp Dermatol 2002; 27: 516-518.

78. Coors EA, von den Driesch P. Topical photodynamic therapy for patients with therapy-resistant lesions of cutaneous T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 363-367.

79. Zane C, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P. Photodynamic therapy with mehtylaminolevulinate as a value treatment option for unilesional cutaneous T- cell lymphoma. Photodermatol Photoinmunol Photomed 2006; 22: 254-258.

80. Cohen PR, Schulze KE, Tschen JA, HetherintongGW, Nelson BR. Treatment of extramammary Paget disease with topical imiquimod cream: case report and literature review. South Med J 2006; 99 :396-402.

81. Moreno- Arias GA, Conill C, Sola-Casas MA, Mascaro-Galy JM, Grimalt R. Radiotherapy for in situ extramammary Paget disease of the vulva.J Dermatolog Treat 2003;14:119-23.

82. Henta. Photodynamic therapy for inoperable vulval Paget's disease using delta-aminolaevulinic acid: successful management of a large skin lesion. Br J Dermatol 1999;141:347-9.

83. Becker- Wegerich PM, Fristsch C, Schulte KW, Megahed M, Neuse W, Goerz G et al.Carbon dioxide laser treatment of extramammary Paget's disease guided by photodynamic diagnosis. Br J Dermatol. 1998;138:169-72.

84. Wolf-Schreiner E. Porokeratosis. En: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolf K et al. Dermatology in General Medicine. Fifth Edition. New York: McGraw Hill, 1999: 624.

85. Nayeemuddin FA, Wong M, Yell J, Rhodes LE. Topical photodynamic therapy in disseminated superficial actinic porokeratosis. Clin Exp Dermatol 2002; 27: 703-706.

86. Cavichinni S, Tourlaki A. Successful treatment of disseminated superficial actinic porokeratosis with methyl aminolevulinate-photodynamic therapy. J Dermatolog Treat 2006;17:190-1.

87. Christian MM, Moy RL. Treatment of Hailey-Hailey disease ( or benign familar pemphigus) using short pulsed and short dwell time carbon dioxide lasers. Dermatol Surg 199; 25: 661-663.

88. Fisher GH, Geronemus RG. Improvement of familiar benign pemphigus after treatment with pulsed dye laser: a case report. Dermatol Surg 2006: 32; 966-968.

89. R. Ruiz Rodriguez, J.G. Alvarez, P Jaen, A. Acevedo, S. Cordoba. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for recalcitrant familial benign pemphigus (Hailey-Hailey disease). J Am Acad Dermatol 2002; 47: 740-742.

90. Robinson et al. Improved response of plaque psoriasis after multiple treatments with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. Acta Derm Venereol. 1999;79(6):451-5.

91. Kleinpenning MM, Smits T, T, Ewalds E, Van Erp P, Van de Kerkhof P, Gerritsen M. Heterogeneity of fluorescence in psoriasis alter application of

5-aminolevulinic acid: an immunohistochemical study. Br J Dermatol 2006; 155: 539- 545.

92. Bissonette et al. Systemic photodynamic therapy with aminolevulinic acid induces apoptosis in lesional T lymphocytes of psoriatic plaques. J Invest Dermatol. 2002;119:77-83.

93. Boenhncke WH, Koning K, Haufmann, Scheffold W, Prummer O, Sterry W. Photodynamic therapy in psoriasis: suppression of cytokine production in vitro and recording of fluorescence modification during treatment in vivo. Arch Dermatol Res 1994; 286: 300-303.

94. Smits T, Kleinpenning MM, van Erp P, van de Kerkhof P, Gerritsen M. A placebo-controlled randomized study on the clinical effectiveness, immunohistochemical changes and protoporphyrin IX accumulation in fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy in patients with psoriasis. Br J Dermatol. 2006;155:429-36.

95. Weinstein G, Mc Cullough J, Jeffers E. Photodynamic therapy ( PDT) on psoriasis with topical delta aminolevulinic acid ( ALA): a pilot dose ranging study. Photoderm Photoinm Photobiol 1994; 10: 92.

96. Collins P, Robinson DJ, Stringer MR et al.The variable response of plaque psoriasis after a single treatment with topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. Br J Dermatol 1997; 137: 743-749.

97. Robinson, Collins P, Stringer M et al. Improved response of plaque psoriasis after multiple treatments wtih topical 5- aminolaevulinic acid photodynamic therapy. Acta Derm Venereol 1999; 79: 451-455.

98. Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson H. Lack of efficacy and tolerability of topical PDT for psoriasis in comparison with narrowband UVB phototherapy. Clin Exp Dermatol 2004, 5: 560.

99. Radakovic- Fijan S, Blecha- Thalhammer U, Scheleyer V, et al. Topical aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy as a treatment option for psoriasis? Results of a randomized, observer-blinder study. Br J Dermatol 2005; 152: 279.

100. Fransson J, Ros AM. Clinical and inmunohistochemical evaluation of psoriatic plaques treated with topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2005; 21: 326-332.

101. Schleyer V, Radakovic- Fijan S, Karrer S,Zwingers T, Landthaler M, Szeimies RM. Disapponting results and low tolerability of photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid in psoriasis. A randomized, double-blind phase I/II study. J Eur Acad Dermatol 2006; 20: 823-828.

102. Kim YJ, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for intractable palmoplantar psoriasis. J Dermatol. 2007;34:37-40.

103. Robinson DJ, de Bruijn HS, de Wolf WJ et al. Topical 5- aminolevulinic acid –photodynamic therapy of hairless mouse skin using two-fold illumination schemes: PpIX fluoresecence kinetics, photobleaching and biological effects. Photochem Photobiol 2000; 72: 794-802.

104. de Hass ER, Kruijt B, Sterenborg HJ, Martino Neumann HA, Robinson DJ. Fractionated illumination significantly improves the response of

superficial basal cell carcinoma to aminolevulinic acid photodynamic therapy.J Invest Dermatol. 2006;126:2679-86.

105. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewick A. Psoriatic nails: A prospective clinical study. J Cutan Med Surg 2003: 7: 317-321.

106. Rich P, Scher RK. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 206-212.

107. Sánchez Regaña M, Martín Ezquerra G, Umbert Millet P, Llambí Mateos F. Treatment of nail psoriasis with 8% clobetasol nail lacquer: positive experience in 10 patients. J Eur Acad Dermatol 2005; 19: 573-577.

108. Becker DA, Lawrence CM. A simplified protocol of steroid injection for psoriatic nail dystrophy. Br J Dermatol 1998; 138: 90-95.

109. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, Kokely F, Plozzer C, Cannata GE. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with bethametasona dipropionato and salicylic acid. Br J Dermatol 1998; 139: 655-659.

110. Schissel DJ, Elston DM. Topical 5-Fluorouracil treatment for psoriasis trachyonychya. Cutis 1998; 62: 27-28.

111. Bianchi L, Soda R, Diluvio L, Chimenti S. Tazarotene 0,1% gel for psoriasis of the fingernails and toenails: an open, prospective study. Br J Dermatol 2003; 149: 207-209.

112. Cannavo SP, Guarneri F, Vaccaro M, Borgia F, Guarnieri B. Treatment of psoriatic nails with topical cyclosporin: a prospective randomized placebo controled study. Dermatology 2003; 206: 153-156.

113. Handfield-Jones SE, Boyle J, Harman RR. Local PUVA treatment for nail psoriasis. Br J Dermatol 1987; 116: 280-281.

114. De Jong EM, Seegers B, Gulink MK, Boezeman JB, van de Kerkhof P. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1728 patients. Dermatology 1996; 193; 300-303.

115. Erceg A, Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy of the pulsed dye laser in the treatment of localized recalcitrant plaque psoriasis: a comparative study. Br J Dermatol 2006; 155: 110-114.

116. Taibjee SM, Cheung ST, Laube S, Lanigan SW. Controlled study of excimer and pulsed dye lasers in the treatment of psoriasis. Br J Dermatol 2005; 153: 960-966.

117. Donnelly RF, Mc Carron PA, Lightowler JM, Woolfson AD. Bioadhesive patch-based delivery of 5-aminolevulinic acid to the nail for photodinamic thrapy in onychomycosis. J Control Release Mar 2001; 103(2): 381-92.

118. Val I, Almeida G. An overview of lichen sclerosus. Clin Obstet Gynecol. 2005 Dec;48:808-17

119. Neill SM, Tatnall FM, Cox NH; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of lichen sclerosus. Br J Dermatol. 2002;147:640-9.

120. Hillemanns P, Untch M, Prove F Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolaevuliniv acid. Obstet Gynecol 1999; 93: 71-74.

121. Romero A, Hernández-Núñez A, Córdoba-Guijarro S, et al. Treatment of recalcitrant erosive vulvar lichen sclerosus with photodynamic therapy. J Am Acad Dermatol 2007;57:S46-7.

122. Chen K, See A, Shumack S.Epidemiology and pathogenesis of scleroderma. Austral J Dermatol 2003; 44:1-9.

123. Puzenat E, Aubin F. Esclerodermia. En: Enciclopedia Médico-quirúrgica de Dermatología. 2ª Edicion. Editorial Elssevier.

124. Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM. Topical photodymanic therapy for localized scleroderma. Acta Derm Venereol 2000; 80: 26-27.

125. Wasserman D, Araucaria Guzman-Sanchez D, Scott K, Mc Michael A. Alopecia areta. Int J Dermatol 2007; 46: 121-131.

126. Monfrecola F, D'Anna F, Delfino M. Topical hematoporphyrin therapy plus UVA for the treatment of alopecia areata. Photodermatology 1987; 4: 305-306.

127. Bissonette R, Shapiro J, Zeng H et al. Topical photodynamic therapy with 5-aminolaevuliniv acid does not induce regrowth in patients with extensive alopecia areata. Br J Dermatol 2000; 143: 1032-1035.

128.Von der Werth JM, Williams HC, Raebrum JA. The clinical genetics of hidradenitis suppurativa revisited. Br J Dermatol 2000; 142: 947-957.

129. Von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 2001; 144: 809-813.

130. Sartorius K, Lapins J, Emtestam L. Suggestions for uniform outcome variables when repporting treatment effects in hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 2003; 149: 211-213.

131. Gold MH, Bridges TM, Bradshaw VL, et al. ALA-PDT and blue light therapy for hidradenitis suppurativa. J Drugs Dermatol 2004; 3: 32-39.

132. Strauss RM, Pollock B, Stables GI, et al. Photodynamic therapy using methylaminolaevulinic acid does not lead to improvement in hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 2005; 152: 803-804.

133. Quimby SR, Muller SA, Schoeter AL. The cutaneous immunopathology of necrobiosis lipoidica diabeticorum. Arch Dermatol 1988; 124: 1364-1371.

134. Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders. Am J Clin Dermatol 2003; 4: 315-331.

122. Narbutt J, Torzecka JD, Sysa-Jedrzejowsa A, Zalewska A. Long-term results of topical PUVA in necrobiosis lipoidica. Clin Exp Dermatol 2006; 31: 65-67.

135. Zeichner JA, Stern DW, Lebwohl M. Treatment of necrobiosis lipoidica with the tumor necrosis factor antagonist etanercept. J Am Acad 2006; 54 ( S2): 120-121.

136. Heidenheim M, Jemec GB. Succesfull treatment of Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum with photodynamic therapy. Arch Dermatol 2006; 142:1548-1550.

137. Stender IM, Na R, Fogh H et al. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. Lancet 2000; 355: 963-966.

138. Ibbotson SH. Topical 5 –aminolaevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of skin conditions other than non-melanoma skin cancer. Br J Dermatol 2002; 146: 178-188.

139. El-Said AH, Martin- Hirsch P, Duggan-Keen et al. Immunological and viral factors associated with the response of vulvar intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. Cancer Res 2001; 61: 192-196.

140. Goldman M. Terapia fotodinámica. Primera edición 2006. Editorial Elsevier.

141. Stender IM, Lock-Anderson J, Wulf HC. Recalcitrant hand and foot warts succesfully treated with photodynamic therapy with topical aminolaevulinic acid: a pilot study. Clin Exp Dermatol 1999; 24: 154-159.

142. Fabbrocini G, Costanzo M, Riccardo A et al. Photodynamic therapy with topical δ-aminolaevulinic acid for the treatment of plantar warts. J Photochem Photobiol B 2001; 61: 30-34.

143. Stender IM, Borgbjerg FM, Villumsen J, Lock- Andersen J, Wulf HC. Pain induced by photodynamic therapy of warts. Photodermatol Photoinmunol Photomed 2006; 22: 304-309.

144. Forschner T, Buchholtz S, Stockfleth E. Current state of vitiligo therapy- evidence-based analysis of the literature. J Dtsch Dermatol Ges 2007; 5: 467-476.

145. Oyarbide-Valencia K, van den Boorn JG, Denman CJ, et al. Therapeutics implications of autoinmune vitiligo T cells. Autoimmun Rev 2006; 5: 486-492.

146. Dell'anna ML, Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological phatogenetic mechanisms in vitiligo. Pigment Cell Res 2006; 19: 406-411.

147. Brazzeli V, Antonineti M, Palazzini S, Barbagallo T, De Silvestri A, Borroni G. Critical evaluation of the variants influencing the clinical response of vitiligo: study of 60 cases treated with ultraviolet B narrow-band phototherapy. J Eur Acad Dermatol 2007; 21: 1369-1374.

148. Kaite L, Peng Q, Reiner A, Shahzidi S, Tveito S, Furre IE, Hoving E. Mapping of oxidative stress responsesof human cells following photodynamic therapy using hexaminolevulinate. BMC Genomics 2007; 13; 8: 273.

149. Gorlin RJ, Sedano H, Anderson VE. The syndrome of palmar-plantar hyperkeratosis and premature periodontal destruction of teeth. J Pediatr 1964; 65: 895-908.

150. Ullbro C, Crossner CG, Nederfors T, Alfadley A, Thestrup-Pedersen K. Dermatologic and oral findings in a cohort of 47 patients with Papillon-Lefevre syndrome. J Am Acad Dermatol. 2003;48:345-51.

151. Hart TC, Hart PS, Bowden DW, Michalec MD, Callison SA, Walker SJ, et al. Mutations of catepsina C gene are responsible of Papillon-Lefevre syndrome. J Med Genet 1999; 36: 881-887.

152. Lee MR, Wong LC, Fisher GO. Papillon-Lefevre syndrome treated with acitretin. Australas J Dermatol. 2005;46:199-201.

153. Brown H, Gibson L, Pujol R, Lust J, Pittelkow M. Primary follicular mucinosis: Long-term follow up of patients younger than 40 years with

and without colnal T-cell receptor gene rearrangement. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 856-862.

154. Gibson L, Muller S, Leiferman K, Peters M. Follicular mucinosis: Clinical and histopathological study. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 441-446.

155. Sentis H, Willemze R. Scheffer E. Alopecia mucinosa progressing to micosis fungoides. A long term follow up of two patiens. Am J Dermatopathol 1988; 10: 478-486.

156. Cerroni L, Fink-Puches R, Back B, Kerl H. Follicular mucinosis: a critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sèzary syndrome. Arch Dermatol 2002; 138:182-189.

157. Sanmartín-Jiménez O, Rodríguez-Serna M, Botella-Estrada R, Guillén-Barona C, Aliaga-Boniche A. Mucinosis folicular:nuevas entidades clínico-patológicas. Estudio clínico, histológico e inmunogenotípico de 23 pacientes. Actas Dermosifiliogr 2002; 93: 102-113.

158. Arca E, Kose O, Tastan HB, Gur AR, Safali M. Follicular mucinosis responding to isotretinoin treatment. J Dermatolog Treat 2004;15:391-395.

159. Bowers S, Warshaw EM. Pityriasis lichenoides and its sudtypes. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 557-572.

160. Wood GS, Strickler JG, Abel EA, Deneau DG, Warnke RA. Immunohistology of pityriasis lichenodes et varioliformis acuta and

pitytriasis lichenoides chronica. Evidence for their interrelationship with limphomatoid papulosis. J Am Acad Dermatol 1987; 16:559-70.

161. Giannetti A, Girolomoni G, Pincelli C, Benassi L. Inmunopathologic studies in pityriasis lichenoides. Arch Dermatol Res 1988; 280 ( supl): S61-65.

162. Shieh S, Mikkola DL, Wood GS. Differentiation and clonality of lesional lymphocytes in pityriasis lichenoides chronica. Arch Dermatol 2001; 137: 305-308.

163. Magro C, Crowson AN, Kovatich A, Burns F. Pityriasis lichenoides: a clonal T- cell lymphoproliferative disorder. Hum Pathol 2002; 33: 788-795.

164. Bleeehen SS, Slater DN. Pityriasis lichenoid developing into micosis fungoides. Br J Dermatol 1986; 30: 17.

165. Callen JP. Chronic cutaneous lupus erythematosus. Clinical, laboratory, therapeutic and prognostic examination of 62 patients. Arch Dermatol 1982; 118: 412-416.

166. Sanders CJG, Van Weelden H, Kazzaz GAA, Sigurdsson V, Toonstra J, Bruijnzeel- Koomen CAFM. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. Br J Dermatol 2003; 149: 131-137.

167. Callen JP. Cutaneous lupus erythematosus: A personal approach to management. Australas J Dermatol 2006; 47: 13-27.

168. Baniandres O, Boixeda P, Belmar P, Perez A. Treatment of lupus erythematosus with pulsed dye laser. Lasers Surg Med 2003; 32: 327-330.

169. Babilas P, Karrer S, Sidoroff A, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology: an up to date. Photodermatol Photoinmunol Photomed 2005; 21: 142-149.

170. M. Fernández-Guarino, I. García-Morales, A. Harto, C. Montull, B. Pérez-García, P. Jaén. Terapia fotodinámica. Nuevas indicaciones. Actas dermosifiliográficas 2007; 98 (6): 377-395.

171. Schellhaas U, Gerber W, Hammes S, Ockenfels HM. Pulsed dye lasers is effective in the treatment of recalcitrant viral warts. Dermatol Surg 2008; 34: 67-72.

172. Kopera D. Verrugae vulgares: Flashlamp-pumped pulsed dye laser treatment in 134 patients. Int J Dermatol 2003; 42: 905-908.

173. M. Fernández-Guarino, A. Harto, B. Pérez-García, M. Martín-Gonzalez, S. Urrutia, P. Jaén. Photodynamic therapy in disseminated actinic porokeratosis.Journal of the European Academy of Dermatology. Epub ahead of print.

174.Fernández-Guarino M, Harto A, García-Morales I, Pérez-García B, Arrazola JM, Jaén P. Failure to treat alopecia areta with photodynamic therapy. Clinical and Experimental Dermatology. 2008 Mar 18. Online early article.

175. Wasserman D, Araucaria Guzman-Sanchez D, Scott K, Mc Michael A. Alopecia areata. Int J Dermatol 2007; 46: 121-131.

176. Fernández-Guarino M, Marquet- Ryan A, Harto A, Pérez-García B, Arrazola JM, Jaén P. Experience with photodynamic therapy in Hailey-Hailey disease. J Dermatol Treat 2008; 19: 288-290.

177. Blume JE, Oseroff AR. Aminolaevulinic acid photodynamic therapy for skin cancers. Dermatol Clin 2007; 25: 5-14.

178. Fernández-Guarino M, Harto A, Jaén P. Photodynamic therapy does not induce repigmentation in three cases of facial vitiligo. J Eur Acad Dermatol 2008; 22; 1498-500.

179. Vañó-Galván S, Fernández-Guarino M, Béa-Ardebol S, Pérez B, Harto A, Jaén P. Successful treatment of erosive vulvar lichen sclerosus with methylaminolaevulinic acid and laser-mediated photodynamic therapy. J Eur Acad Dermatol. 18 Mar 2008. Epub ahead of print.

180. Harto A, García-Morales I, Belmar P, Jaén P. Pulsed dye laser treatment of acne. Study of clinical efficacy and mechanism of action. Actas Dermosifiliogr 2007; 98: 415-419.

181. Hongcharu W, Taylor C, Chang Y. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. J Invest Dermatol 2000; 115: 183-192.

182. Gold MH. Aminolevulinic acid photodynamic therapy for hidradenitis suppurativa. Dermatol Clin 2007; 25: 67-74.

183. Fernández-Guarino M, Pérez-García B, Harto A, Jaén P. Discoid lupus erythematosus: good response to photodynamic therapy. J Eur Acad Dermatol 2008; 22: 1142-3.

184. Fernández-Guarino M, Harto A, Reguero-Callejas ME, Urrutia S, Jaén P. Pityriasis lichenoides chronica: good response to photodynamic therapy. Br J Dermatol 2008; 158: 198-200.

185. Fernández-Guarino M, Harto A, Carrillo R, Jaén P. Primary follicular mucinosis: excellent response to treatment with photodynamic therapy. J Eur Acad Dermatol 2008; 22: 393-394.