



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

De la terapia fotodinámica convencional a la terapia fotodinámica con luz de día en el tratamiento de las queratosis actínicas: revisión sistemática y metaanálisis



A. Tomás-Velázquez* y P. Redondo

Departamento de Dermatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 24 de junio de 2016; aceptado el 17 de septiembre de 2016
Disponible en Internet el 4 de enero de 2017

PALABRAS CLAVE

Queratosis actínicas;
Tratamiento;
Terapia fotodinámica;
Terapia fotodinámica
con luz de día

KEYWORDS

Actinic keratosis;
Treatment;
Photodynamic
therapy;
Daylight
photodynamic
therapy

Resumen La queratosis actínica es la lesión precursora de cáncer cutáneo no-melanoma más frecuente. La terapia fotodinámica convencional se ha empleado eficazmente pero requiere tiempo, infraestructuras y es en ocasiones muy dolorosa. En este contexto surge la terapia fotodinámica con luz de día (TFDLD). Con el objetivo de estudiar las evidencias disponibles que evalúan la eficacia y seguridad de la TFDLD frente a la terapia fotodinámica convencional en el tratamiento de pacientes con queratosis actínica/campo de cancerización, y obtener un estimador global de eficacia, realizamos una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis. Se concluye que la variación en eficacia entre ambas terapias es clínicamente irrelevante (estimador global de la diferencia de tasas de respuesta media: $-3,69\%$, IC 95%: $-6,54$ a $-0,84$). Con TFDLD el dolor referido es menor ($p < 0,001$), los efectos adversos locales y leves (el 79% no refiere molestias), los resultados cosméticos buenos-excelentes ($> 90\%$ de los casos) y la satisfacción del paciente mayor ($p < 0,001$).

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Switching From Conventional Photodynamic Therapy to Daylight Photodynamic Therapy For Actinic Keratoses: Systematic Review and Meta-analysis

Abstract Actinic keratosis is a precursor lesion to the most common nonmelanoma skin cancer. Conventional photodynamic therapy (PDT) has been shown to be effective, but the procedure is time-consuming, can be very painful, and requires infrastructure. These shortcomings led to the emergence of daylight PDT. To obtain a global estimate of efficacy, we undertook a systematic literature review and performed a meta-analysis of the available evidence on the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: atomas.1@alumni.unav.es (A. Tomás-Velázquez).

efficacy and safety of daylight PDT as compared to conventional PDT in the treatment of actinic keratosis and/or field cancerization. The conclusion is that the difference in efficacy is clinically negligible (global estimate of the mean response rate difference, -3.69%; 95% CI, -6.54% to -0.84%). The adverse effects of daylight PDT are mild and localized (79% of patients report no discomfort), and patients report less pain ($P < .001$). Daylight PDT gives good to excellent cosmetic results in more than 90% of patients, and patient satisfaction is greater ($P < .001$).

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La queratosis actínica (QA) es el tumor cutáneo premaligno más frecuente. Se trata de una displasia queratinocítica intraepitelial resultado del cúmulo de radiación ultravioleta (RUV) que puede evolucionar a carcinoma escamoso (CE) *in situ* e invasivo^{1,2}. El riesgo de padecer QA a lo largo de la vida llega al 50%³, tratándose de uno de los motivos de consulta más frecuentes en dermatología consumiendo tiempo y recursos.

El riesgo conocido de progresión a CE, junto a la falta de evidencias pronósticas que determinen qué lesiones evolucionarán, hacen necesario el tratamiento de toda QA^{4,5}. Algunos estudios moleculares sobre la zona anatómica donde aparecen QA demuestran mutaciones oncogénicas secundarias a la RUV que con el tiempo evolucionan primero a atipia celular y luego a QA o CE⁶. Esto permite entender que la mejor estrategia terapéutica irá dirigida a todo el campo de cancerización.

Desde hace más de 10 años la terapia fotodinámica convencional (TFDC) viene empleándose como uno de los tratamientos de elección para QA/campo de cancerización⁷, con respuestas del 86% de las lesiones a los 4 meses, recurrencias inferiores al 20%⁸ y resultados cosméticos excelentes. La incubación con fotosensibilizante incrementa la producción de protoporfirina IX (PpIX) por las células tumorales selectivamente, y la posterior iluminación con una luz de longitud de onda y dosis adecuada, en presencia de oxígeno, induce la fotooxidación y muerte de estas células⁹. No obstante, el procedimiento requiere personal, infraestructura, un equipo de irradiación y tiempo, pero el principal problema radica en que es doloroso, y aunque se emplean herramientas para aliviar, en ocasiones es necesaria la interrupción del procedimiento.

Ante la necesidad de una técnica simplificada y menos dolorosa, surge la terapia fotodinámica con luz de día (TFDLD), que emplea la luz solar directa y reflejada al aire libre. En el año 2006 se sugiere el papel de la luz ambiental en la reacción de una zona de piel con fotosensibilizante¹⁰, siendo Batchelor et al. los primeros en documentar el uso de la luz de día y su efectividad, observando una reducción importante en el número total de QA en el cuero cabelludo de un paciente¹¹.

Posteriormente, el grupo de la Dra. Wiegell publicó en 2008 un ensayo aleatorizado que compara las tasas de respuesta y efectos adversos de la TFD con luz roja o luz de día respectivamente en las QA de 29 pacientes. No encontraron diferencias significativas entre el efecto de ambos

tratamientos ($p = 0,13$), el eritema y las costras ocurrieron de forma similar y el dolor fue significativamente mayor con luz roja ($p < 0,0001$). Sugirieron que la activación más lenta de pequeñas cantidades de PpIX producida progresivamente en la exposición a luz de día podía ser menos dolorosa que la rápida fotooxidación con luz roja de grandes acumulaciones de PpIX producidas durante la incubación convencional¹². En 2009 publicaron un estudio que mostró que concentraciones de fotosensibilizante (metil-aminolevulinato) inferiores a las empleadas (8% vs 16%) podían ser también efectivas, y establecieron en 8 J/cm² la dosis de luz de día mínima efectiva¹³. Seguidamente realizaron un ensayo multicéntrico, publicando en 2011 que exposiciones a la luz de día de 1,5 horas o 2,5 horas respectivamente, no presentaban diferencias significativas en las tasas de respuesta ($p = 0,57$), grado de dolor ($p = 0,94$) o efectos adversos, y que el 72% de los pacientes estaba muy satisfecho con la TFDLD¹⁴. En 2012 otra publicación concluía que aunque la tasa de respuesta media era significativamente mayor cuanto más leve era la QA ($p < 0,0001$), el 86% de las QA tipo II y el 94% de las QA tipo III presentaban respuesta completa o reducción a lesión de menor grado¹⁵. Otros autores aportan resultados similares en Suiza¹⁶, Brasil¹⁷ o el Sur de Italia¹⁸.

Y tras unos años de incertidumbre y falta de evidencias y consensos, recientemente se han publicado nuevos ensayos clínicos fase III^{19,20}. El objetivo de esta revisión es estudiar las evidencias disponibles de eficacia y seguridad de la TFDLD frente a TFDC en el tratamiento de pacientes con QA/campo de cancerización, así como valorar la consistencia y calidad de los diferentes estudios, obteniendo un estimador global mediante la combinación estadística de los resultados.

Métodos

La revisión sistemática y metaanálisis se han llevado a cabo siguiendo las directrices de la guía PRISMA²¹.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Las fuentes de información consultadas han sido MEDLINE, el Registro Central de Ensayos clínicos de Cochrane, Web of Science y el Registro de Ensayos Clínicos del U.S. *National Institutes of Health*.

La primera búsqueda fue realizada en junio de 2015 y en diciembre de 2015 se repitió el proceso sistemático. Los términos de búsqueda empleados han sido *actinic keratoses* y *daylight photodynamic therapy*. En PubMed también se

empleó el término de aleatorización (*randomized o randomized*). En ningún caso se ha realizado restricción por año de publicación ni idioma, habiéndose leído artículos en inglés y castellano. Se ha accedido a todos los artículos en formato completo. Se ha consultado con expertos y contactado con uno de los autores de los estudios incluidos para evitar la falta de estudios importantes, así como corroborar que las características tenidas en cuenta en la evaluación y análisis eran correctas. También se ha consultado literatura gris, con el fin de evitar sesgos de publicación. Se ha revisado la bibliografía de los estudios encontrados.

Criterios de inclusión

La inclusión en el análisis se ha restringido a los ensayos clínicos aleatorizados que estudian la TFDLD en humanos con QA y evalúan su eficacia o no-inferioridad con respecto a la TFDC. La elección se ha basado en la necesidad de determinar que la TFDLD no es menos eficaz que la TFDC, y en cambio presenta mejor tolerabilidad por el paciente, siendo más sencilla y coste-efectiva.

Cualquier población, edad y parte del cuerpo ha sido incluida. La duración del seguimiento no ha sido un criterio de selección, y no se han realizado restricciones en cuanto al protocolo seguido en el procedimiento.

Proceso de selección, obtención de resultados y datos de interés. Análisis de la calidad metodológica

En primer lugar se ha realizado la búsqueda, evaluación y síntesis de los estudios.

Las 2 variables principales establecidas *a priori* son la tasa de respuesta de la lesión y el dolor producido en el procedimiento. Otras variables como grado de las QA, aparición de otros efectos adversos, satisfacción del paciente, resultados cosméticos, duración del seguimiento, análisis estadístico o enmascaramiento se han tenido en cuenta.

La búsqueda no ha sido ciega en cuanto a autores, revista o institución.

Se ha consultado la escala de Jadad²² para ensayos aleatorizados y el análisis crítico se ha basado en la guía CONSORT²³.

Análisis estadístico

La variable analizada en el metaanálisis ha sido la proporción de lesiones con respuesta completa (número de lesiones con respuesta completa entre el total de lesiones tratadas) en la semana 12. Se ha empleado la diferencia entre la proporción de respuesta media a TFDLD y la proporción de respuesta media a TFDC y los correspondientes intervalos de confianza al 95%. Se ha empleado un metaanálisis de efectos fijos según el método del inverso de la varianza. Los valores encontrados han sido analizados tanto por protocolo como por intención de tratar. Con el objetivo de mostrar la no-inferioridad en eficacia de la TFDLD frente a la TFDC, se ha tenido en cuenta la diferencia clínicamente relevante establecida por expertos en 20% (Rubel et al.)¹⁹ y 15% (Lacour et al.)²⁰.

Resultados

Selección de estudios

En la búsqueda en MEDLINE se identificaron 20 artículos, 14 en Cochrane y 11 en Web of Science; además, 2 artículos fueron identificados en literatura gris, contando con un total de 47 artículos. Veinte artículos se excluyeron por estar repetidos. De los 27 artículos restantes se eliminaron 21 por presentar clara falta de adhesión a los criterios de inclusión: 4 realizaban comparaciones diferentes²⁴⁻²⁷ (fotosensibilizante vs placebo, efectividad de distintos fotosensibilizantes, luz de día artificial vs luz led roja y luz de día vs luz led blanca), 9 no eran ensayos clínicos aleatorizados (3 consensos de expertos y sociedades internacionales²⁸⁻³⁰, 3 revisiones cualitativas^{17,31,32}, una serie de casos retrospectiva¹⁶, una carta al director³³ y un resumen de una conferencia³⁴) y los otros 8 analizaban cuestiones diferentes al objetivo de estudio (uso de distintos fotosensibilizantes³⁵, concentración de fotosensibilizante requerida para la efectividad de la TFDLD³⁶, coste-efectividad de la TFDLD frente al tratamiento con lámpara de diodo³⁷, resultado del uso de láser ablativo fraccionado en combinación con TFDLD³⁸, efecto en la reducción de la inflamación posterior a la TFDLD con el uso de protección solar³⁹, meteorología y su efecto en la TFDLD en Australia⁴⁰, resultados de la TFD en trasplantados⁴¹ y uso de TFD en tumores de cabeza y cuello⁴²). El posterior estudio a fondo de los 6 artículos restantes llevo a excluir 3 de ellos al no presentar el objetivo correspondiente¹³⁻¹⁵.

Finalmente, 3 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban la TFDLD frente a la TFDC fueron incluidos^{12,19,20}. Uno¹² fue excluido del metaanálisis (fig. 1).

Características de los estudios y los participantes

Las características de los 3 ensayos incluidos en la revisión cualitativa pueden consultarse en la tabla 1

Los 3 estudios realizaron el procedimiento estableciendo 2 áreas simétricas en el mismo paciente (estudio intra-individual) a las que aplicaron el fotosensibilizante MAL. Una de las áreas, antes de pasar 30 minutos, era expuesta a la luz de día durante 2-2,5 horas. La otra permanecía incubando el fotosensibilizante durante 3 horas para después ser iluminada con luz roja.

Calidad de los estudios

En función de lo establecido por la guía CONSORT²³ para ensayos clínicos aleatorizados se exponen los siguientes comentarios.

En el estudio de Wiegell et al.¹² la medición de los efectos adversos podría especificarse más, los criterios de inclusión ser más concretos y añadir una tabla con las características basales. No especifican cómo ha sido la generación de la secuencia de aleatorización ni su ocultación, sí que el dermatólogo que evaluaba la respuesta estaba enmascarado. No aportan intervalos de confianza ni enuncian limitaciones.

Los estudios publicados en 2014 y 2015 presentan el mismo diseño. Son estudios aleatorizados, controlados,

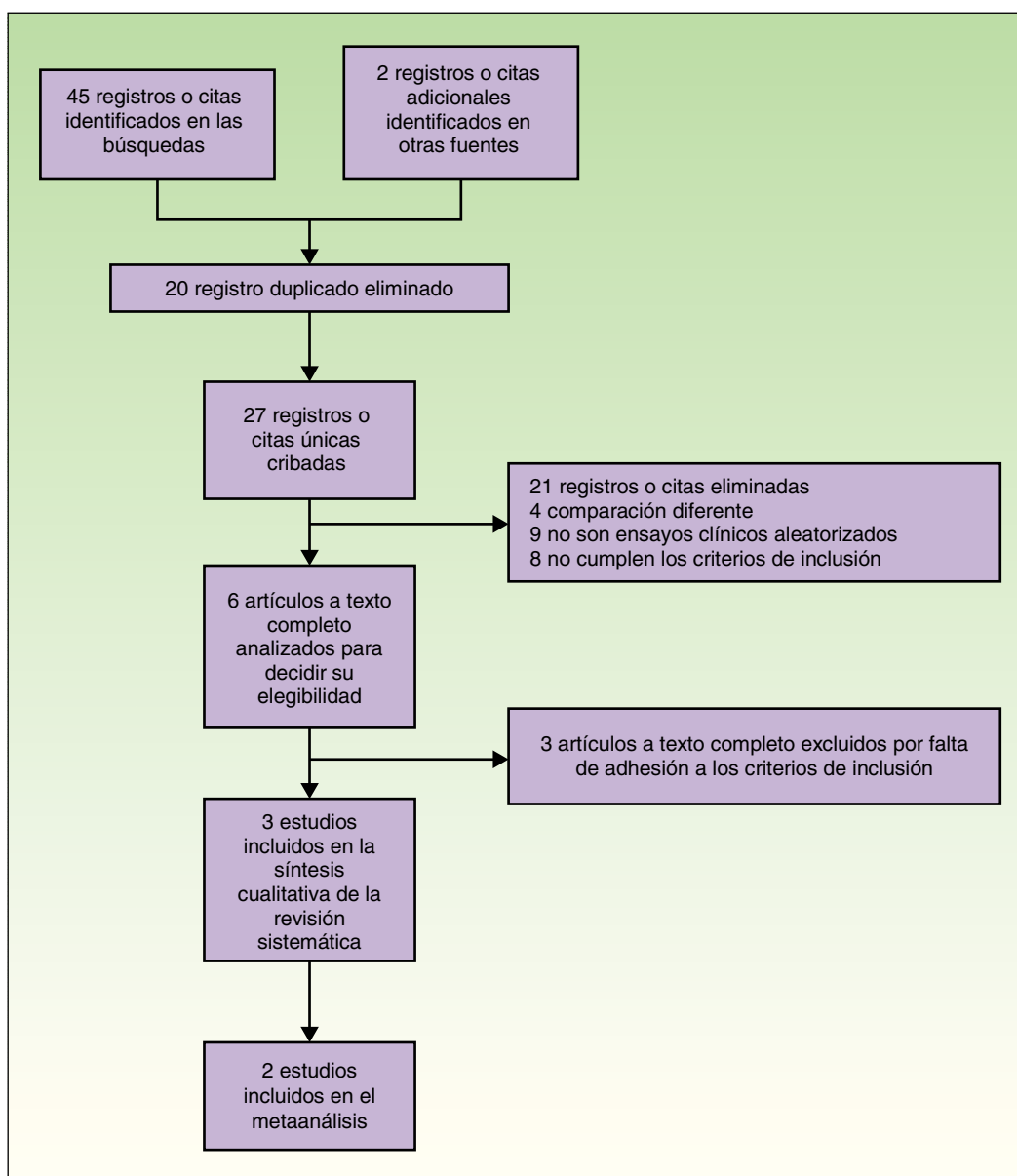


Figura 1 Diagrama de flujos del proceso de identificación, cribado, selección e inclusión de los estudios.

ciegos para el investigador, de 24 semanas (Rubel et al.)¹⁹ y 12 semanas de duración (Lacour et al.)²⁰. Analizan la eficacia intraindividual (no inferioridad) y seguridad (superioridad en relación con el dolor) de la TFDLD frente a la TFDC en el tratamiento de la QA facial/del cuero cabelludo. El objetivo, el diseño y los criterios son claros y concretos. Incluyen tablas con las características de la muestra y la intervención, y especifican la evaluación de las variables. Enuncian la obtención de la potencia estadística, así como la generación y ocultación de la secuencia de aleatorización. Realizan el análisis por protocolo y por intención de tratar, incluyen el intervalo de confianza al 95%, describen los efectos adversos y enuncian sus limitaciones (el ciego simple^{19,20}, la dificultad de generalizar los resultados por las variaciones climáticas¹⁹ y el tiempo de seguimiento²⁰). Siguen los principios éticos.

En los 3 estudios el ciego solo se ha realizado para el investigador. El dolor es una sensación subjetiva referida

por el paciente, quien podría variar sus respuestas al conocer el objetivo del estudio y saber qué tratamiento está recibiendo, pudiendo generar un sesgo de información.

En la tabla 2 puede observarse qué información incluyen las publicaciones.

Los 3 ensayos se encuentran registrados en *clinical-trials.gov*.

Resultados de las variables estudiadas

En la tabla 3 pueden consultarse los resultados hallados en los 3 ensayos principales analizados.

Eficacia

Wiegell et al. no encontraron diferencias significativas entre el efecto de ambos tratamientos ($p=0,13$), y comprobaron

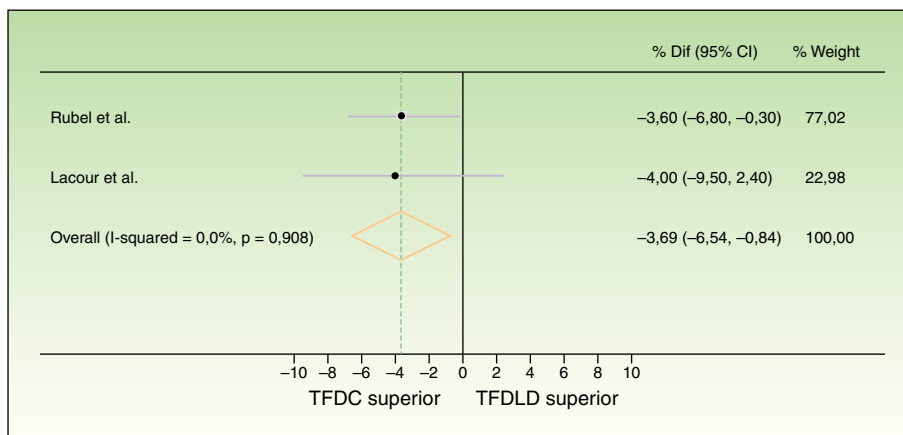


Figura 2 Gráfico de bosque comparando la diferencia entre las tasas de respuesta completa de TFDC y TFDLD, analizadas por protocolo. Como se ve en la figura, en el análisis por protocolo los intervalos de confianza no alcanzan el margen de no inferioridad que se estableció en unas diferencias del 20% (Rubel et al.¹⁹) y del 15% (Lacour et al.²⁰). Se puede concluir que el TFDLD es no-inferior.

que la respuesta a TFDLD no dependía de la intensidad de la luz.

Rubel et al. establecieron el límite de no inferioridad en 20% y la tasa de respuesta completa a las 12 semanas fue no inferior con TFDLD respecto a TFDC (89,2% y 92,8%, diferencia: -3,6%; IC 95%: -6,8 a -0,3%). A las 24 semanas el 96% de las lesiones leves mantenían la respuesta completa. Los resultados de Lacour y su equipo fueron consistentes, establecieron el límite de no-inferioridad en 15%, y presentaron tasas de respuesta completa del 70% en TFDLD y 74% en TFDC (diferencia: -4%; IC 95%: -9,5 a 2,4%). También concluyeron que la TFDLD era eficaz en diferentes condiciones climáticas (tabla 4).

La TFDLD es efectiva y no-inferior a la TFDC.

Dolor referido por los pacientes

En el estudio de Wiegell el dolor era significativamente mayor en el área tratada con TFDC ($p < 0,0001$). El resultado

no dependía del nivel de fluorescencia de PpIX ($p = 0,065$) y sí de la dosis de luz efectiva recibida ($p = 0,041$). En los estudios australiano y europeo los pacientes encontraron la TFDLD prácticamente indolora y menos dolorosa que la TFDC ($p < 0,001$).

Efectos adversos

El estudio de Wiegell describe que el eritema y las costras ocurrieron en ambos tratamientos similarmente, y que el 38% de los pacientes no presentaron diferencias en los efectos adversos (EA).

En los ensayos clínicos fase III los EA fueron dermatológicos y leves, siendo el más frecuente la reacción cutánea. El 79% de los pacientes tratados con TFDLD no notó molestias a consecuencia de los EA²⁰.

La TFDLD carece de EA importantes que molesten al paciente.

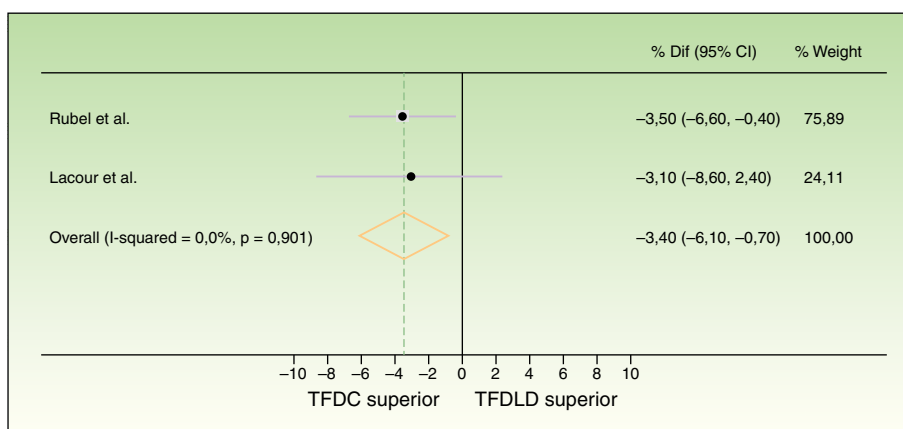


Figura 3 Gráfico de bosque comparando la diferencia entre las tasas de respuesta completa de TFDC y TFDLD, analizadas por intención de tratar. Como se ve en la figura, en el análisis por intención de tratar los intervalos de confianza no alcanzan el margen de no inferioridad que se estableció en unas diferencias del 20% (Rubel et al.¹⁹) y del 15% (Lacour et al.²⁰). Se puede concluir que el TFDLD es no inferior.

Tabla 1 Características generales de los estudios del análisis cualitativo

Autores	Wiegell et al. ¹²	Rubel et al. ¹⁹	Lacour et al. ²⁰
Objetivo	Comparar la TFDC con luz roja con la TFDLD (tasas de respuesta y efectos adversos)	Evaluar la no-inferioridad de TFDLD con respecto a la TFDC y el dolor causado	Demostrar la no-inferioridad en eficacia y la superioridad en seguridad de la TFDLD con respecto a la TFDC
Revista y año de publicación	BJD 2008	BJD 2014	JEADV 2015
Estudio	Aleatorizado, controlado, ciego simple	Ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, simple ciego	Ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, simple ciego
País	Dinamarca	Australia	Francia, Alemania, España, Suiza, Países Bajos
N.º de centros	1	7	18
Análisis empleado	NE	PP e ITT en eficacia	PP e ITT en eficacia
Semanas de seguimiento	12	24	12
Características de la muestra de los estudios del análisis cualitativo			
Autores	Wiegell et al. ¹²	Rubel et al. ¹⁹	Lacour et al. ²⁰
N.º casos	29	100	108
Rango de edad (media)	63-90 (78)	42-90 (66)	47-91 (72,8)
Sexo (V/M)	23/6	75/25	99/9
Tipo de QA	I,II,III	I,II	I,II
Localización	Cara, cuero cabelludo	Cara, cuero cabelludo	Cara, cuero cabelludo
Área tratada	80 cm ²	Mínimo 5 QA, máximo 8 × 18 cm	Mínimo 5 QA, 6 × 16 cm
Características del procedimiento de los estudios del análisis cualitativo			
Autores	Wiegell et al. ¹²	Rubel et al. ¹⁹	Lacour et al. ²⁰
Meses de tratamiento, año	Junio-septiembre, 2006	Marzo-noviembre, 2012	Julio-enero, 2013-2014
N.º de sesiones	1	1	1
fotoprotector en TFDLD	Ninguno	Factor elevado sin filtros minerales	Factor elevado con filtros químicos
Fotosensibilizante	MAL 16%	MAL 16%	MAL 16%
Incubación	30 min en TFDLD; 3 h en TFDC	30 min TFDLD; 3 h en TFDC	30 min en TFDLD; 3 h en TFDC
Duración de la exposición TFDLD (h)	2,5 h	2 h	2 h
Condiciones meteorológicas en la exposición a la luz de día	Soleado, parcialmente soleado	Soleado, parcialmente nublado	Condiciones climatológicas confortables, no lluvioso

h: horas; ITT: análisis por intención de tratar; M: mujer; MAL: metil-aminolevulinato; NE: no especificado; PP: análisis por protocolo; QA: queratosis actínica; TFDC: terapia fotodinámica convencional; TFDLD: terapia fotodinámica con luz de día; V: varón.

Tabla 2 Ítems encontrados en los 3 ensayos clínicos seleccionados

	Wiegell et al. ¹²	Rubel et al. ¹⁹	Lacour et al. ²⁰
Título y resumen			
Título, estructuración y contenido del resumen			
Introducción			
Antecedentes y objetivos			
Métodos			
Criterios inclusión de los participantes			
Descripción de la intervención			
Especificación a priori de las variables			
Cómo se realiza la evaluación			
Tamaño muestral			
Aleatorización (secuencia, ocultación, implementación)			
Enmascaramiento			
Especificación de métodos estadísticos			
Resultados			
Flujo de participantes			
Reclutamiento			
Datos basales			
Análisis por protocolo e intención de tratar			
Estimación de los resultados con IC95%			
Frecuencia y descripción efectos 2arios			
Discusión			
Limitaciones			
Generalización			
Interpretación			
Otros			
Proporcionan número de registro			
Declaran financiación			
	Especificado y realizado adecuadamente.		
	Carencias en su realización.		
	No especificado o no realizado.		

Satisfacción del paciente

En el estudio de Wiegell el 62% de los pacientes prefería la TFDLD. En el estudio australiano la satisfacción era mayor con TFDLD ($p < 0,001$), y en el europeo los pacientes muy satisfechos eran el 64,8% en TFDLD frente al 18,9% en TFDC.

Resultados cosméticos

En los 2 ensayos fase III el resultado estético fue calificado como bueno o excelente en el 90-99,7% de los casos en ambas formas de tratamiento.

Metaanálisis

Los 2 ensayos clínicos fase III fueron seleccionados para el metaanálisis. El primer estudio fue excluido por tratarse de un ensayo clínico fase II con objetivo más fotobiológico, mostrando la producción continua y efectiva de PpIX con luz de día y abriendo la puerta al procedimiento.

El estudio global con los 2 ensayos incluidos cuenta con una muestra de 186 pacientes en el análisis por protocolo, y 208 pacientes en el análisis por intención de tratar, y un total de unas 4.668 QA, 2.336 tratadas con TFDLD y 2.332 tratadas con TFDC.

La diferencia entre tasas de respuesta completa en el análisis por protocolo (APP) fue del 3,6% en el estudio australiano y del 4% en el estudio europeo. El estimador global de esta variable es de -3,69% (a favor de la TFDC). El peso otorgado al ensayo de Rubel et al. es mayor (77,02% frente a 22,98%), siendo el estimador global más próximo a ese estudio. El test de I^2 da 0,0%, siendo la heterogeneidad muy baja al ser 2 estudios con metodología similar y resultados en la misma dirección (fig. 2). Por ello no se han realizado otras mediciones de heterogeneidad. Los resultados son consistentes en el análisis por intención de tratar (AIT), con un estimador global de 3,4% a favor de la TFDC (fig. 3).

Aunque la TFDC presenta tasas de respuesta completas superiores a la TFDLD, la diferencia no es relevante clínicamente, pues es inferior a las establecidas *a priori* como

Tabla 3 Resultados de los 3 estudios analizados cualitativamente

Autores	Wiegell et al. ¹²	Rubel et al. ¹⁹	Lacour et al. ²⁰
Resultados a los 3 meses	reducción del 79% de QA en TFDLD y 71% en TFDC (p=0,13)	Tasa de respuesta completa En APP: 89,2% en TFDLD y 92,8% en TFDC (IC 95%: -6,8% a -0,3%) En AIT: 86,4% en TFDLD y 89,9% en TFDC (IC 95%: -6,6% a -0,4%)	Tasa de respuesta completa: En APP: 70% en TFDLD y 74% en TFDC (IC 95%: -9,5% a 2,4%) En AIT: no especificada (IC 95%: -8,6% a 2,4%)
Resultados a los 6 meses	No se realizó	Mantenimiento de repuesta completa: 96% en TFDLD y 96,6% en TFDC	No se realizó
Valor medio de dolor (escala 0-10)	2 + -1,9 en TFDLD y 6.7 + -2.2 en TFDC (p < 0.0001)	0,8 ± 1,2 en TFDLD y 5,7 ± 2,3 en TFDC (p < 0,001)	0,7 en TFDLD y 4,4 en TFDC (p < 0,001)
Otros	Efectos adversos en ambos tratamientos: Eritema, costras Preferencia del paciente: 62% de pacientes prefieren TFDLD	Efectos adversos (%TFDLD; %TFDC): Total (39%; 59%) Graves (0%; 0%) Interrupción (0%; 0%) Reacción cutánea (24%; 30%) Eritema (2%; 5%) Fototoxicidad (5%; 10%) Costras (9%; 9%) Hemorragia (2%; 3%) Irritación (1%; 2%) Hinchazón facial (1%; 0%) Prurito (0%; 1%) Quemazón (0%; 2%) Edema (0%; 1%) Preferencia de tolerancia local del investigador: 48% no preferencia 33,7% TFDLD vs 18,3% TFDC (p < 0,011) Valoración clínica en la semana 12: buena o excelente en el 90% de las lesiones tratadas Resultado estético: satisfactorio y similar	Efectos adversos: 45,4% en TFDLD y 61,1% en TFDC (eritema, costras, sensación de quemazón) Resultado estético a las 12 semanas: bueno o excelente y similar (98% TFDLD; 99,7% TFDC) Preferencias del paciente (TFDLD; TFDC): Satisfacción (64,8%; 18,9%) Intervención indolora (91,3%; 22,3%) La intervención no supuso una molestia (79,4%; 43,4%)

AIT: análisis por intención de tratar; APP: análisis por protocolo; IC: intervalo de confianza; QA: queratosis actínica; TFDC: terapia fotodinámica convencional; TFDLD: terapia fotodinámica con luz de día.

Tabla 4 Diferencia de tasas de respuesta media entre TFDC y TFDLD

	Rubel et al. ¹⁹	Lacour et al. ²⁰	Estimador global
Diferencia de tasas de respuesta media de TFDLD y TFDC en APP	-3,6% IC 95%: -6,8% a -0,3%	-4% IC 95%: -9,5% a 2,4%	-3,69% IC 95: -6,54% a -0,84%
Diferencia de tasas de respuesta media de TFDLD y TFDLC en AIT	-3,5% IC 95%: -6,6% a -0,4%	-3,10% IC 95%: -8,6% a 2,4%	-3,40% IC 95%: -6,10% a -0,70%

AIT: análisis por intención de tratar; APP: análisis por protocolo; IC, intervalo de confianza; TFDC: terapia fotodinámica convencional; TFDLD: terapia fotodinámica luz de día.

clínicamente importantes (20% y 15%). Los IC 95% del estimador global van de $-6,54$ a $-0,84\%$ en el APP y de $-6,10$ a $-0,70\%$ en el AIT. Por tanto, la TFDLD puede considerarse un tratamiento no-inferior a la TFDC.

Discusión

Al estudiar los ensayos clínicos aleatorizados disponibles que comparan TFDLD frente a TFDC en pacientes con QA/campo de cancerización, y realizar un metaanálisis de la eficacia, se comprueba que la nueva forma de terapia es no-inferior a la TFDC. La más estricta de las diferencias establecidas como clínicamente no importante por expertos es del 15%. El estimador global y su IC 95% se encuentran dentro de este margen ($-3,69\%$, a favor de TFDC, IC 95%: $-6,54$ a $-0,84\%$).

Un factor que podría contribuir a que las tasas de respuesta completa sean de $89,2\%$ ¹⁹ y 70% ²⁰ para TFDLD y de $92,8\%$ ¹⁹ y 74% ²⁰ para TFDC es la falta de control del clínico en la exposición a luz de día³². Esto se vería apoyado por diferencias entre ambos procedimientos disminuidas en el APP, que sin embargo muestra diferencias más favorables a TFDC. Que pacientes hubieran interrumpido la TFDC por dolor podría explicar las menores diferencias en el AIT.

Las variaciones en eficacia y efectos adversos entre el ensayo clínico de Wiegell et al.¹² y los ensayos clínicos australiano¹⁹ y europeo²⁰ podrían explicarse por tratarse de un ensayo fase II y 2 fase III. El primero pretendía encontrar información preliminar sobre eficacia, patrón dosis-respuesta o seguridad y los otros dos comparan la eficacia de una alternativa frente a la forma disponible.

Además, algunas de las limitaciones planteadas en inicio han sido matizadas al realizar comprobaciones como la eficacia de la TFDLD en cualquier condición climática (evitando la lluvia por la comodidad del paciente y temperaturas inferiores a 10°C para garantizar la correcta generación de la PpIX²⁹). Así como los EA, prácticamente todos superficiales y leves, no suponen una gran diferencia con respecto a la TFDC, sí lo es el grado de dolor referido (escala 0-10), significativamente menor con TFDLD en los 3 estudios^{12,19,20}. El perfil de tolerabilidad es mejor con TFDLD, los pacientes prefieren este tratamiento y expresan una satisfacción mayor.

Al constituir las QA un problema prevalente y recurrente con riesgo de progresión a CE, los tratamientos deben buscar una respuesta rápida y mantenida garantizando la eficacia¹⁹. Al ser la eficacia no-inferior, pero la tolerancia y la satisfacción mayor con TFDLD, el procedimiento constituye una opción de «beneficio sin dolor»¹⁶. En un estudio reciente el 70% de los clínicos estaba de acuerdo en que la duración y las reacciones locales disminuían la adherencia a los tratamientos⁴³. La TFDLD hace frente de un modo más sencillo al potencial riesgo maligno de las QA, siendo además más coste-efectiva³⁷ al ahorrar en tiempo, personal, material e infraestructura. No obstante, el proceso de vigilancia tras la aprobación de la indicación de la TFDLD en QA es importante, pues los resultados obtenidos en ensayos clínicos controlados en que los participantes han recibido largas explicaciones, e incluso están supervisados durante la exposición a la luz de día, pueden variar con respecto a los obtenidos en los pacientes de nuestras consultas, que además con frecuencia en el caso de las QA son personas de edad avanzada.

Es cierto que las tasas de respuesta son inferiores en los grados más severos de la QA ($75,9\%$ QA I, $61,2\%$ QA II y $49,1\%$ QA III), pero también que todas las QA gruesas se reducen tras una sesión de TFDLD¹⁵. Los expertos establecen que si las QA tipo III están presentes en el campo de cancerización pueden tratarse asumiendo que la respuesta será menor y que pueden requerir más sesiones o tratamientos adyuvantes²⁹.

Por tanto, como establece el Consenso europeo, bajo el amparo de la Sociedad Europea de Terapia Fotodinámica en Dermatología, la TFDLD constituye la primera línea de tratamiento en pacientes inmunocompetentes con QA grado I, II o campo de cancerización en la cara y el cuero cabelludo²⁹.

El tratamiento en trasplantados y otros inmunosuprimidos puede considerarse, pero se necesitan más estudios en esta población especialmente susceptible al desarrollo de QA y cáncer cutáneo no-melanoma. También faltan evidencias en la eficacia de TFDLD en otras lesiones cutáneas en las que sí se han descrito casos aislados (carcinoma basocelular⁴⁴, enfermedad de Bowen⁴⁵ y queilitis actínica⁴⁶).

En los estudios seleccionados pueden encontrarse algunas carencias metodológicas, como la falta de especificación de la secuencia de aleatorización y su ocultación en el estudio danés¹², o el escaso tiempo de seguimiento (3 meses) en el caso de ese mismo estudio y del europeo²⁰. No obstante, el estudio australiano¹⁹ presenta resultados satisfactorios a los 6 meses. El sesgo de información que podría derivarse de la falta de enmascaramiento del paciente que refiere el dolor ya se ha comentado, pero un diseño ciego para el paciente es prácticamente imposible. Por tanto, se puede considerar que los estudios empleados en el metaanálisis presentan una calidad metodológica muy buena, lo que apoya su validez interna y, en consecuencia, la del estimador global. Sin embargo, el hecho de que únicamente 2 estudios hayan podido ser incluidos puede dificultar la toma de conclusiones y evidencia la necesidad de seguir investigando.

Una dificultad encontrada ha sido la falta de datos suficientes y la imposibilidad de acceso a los mismos de la variable grado de dolor referido por el paciente, que hubiese sido positivo estimar globalmente. No obstante, las diferencias son muy significativas clínicamente en función de lo referido por los pacientes en los estudios analizados^{19,20} («dolor en ocasiones insoportable» vs «prácticamente indoloro») y el método de Wilcoxon muestra valores $p < 0,001$ a favor de la TFDLD.

Para evitar el sesgo de publicación se ha buscado la información disponible (publicada y no publicada), consultado las bases de datos conocidas, revisado la bibliografía y contactado con expertos en el manejo de la TFD. En este sentido, parece que lo que se ha encontrado es representativo de lo que se investiga en este ámbito.

Por su parte, la validez externa y aplicabilidad de los resultados se sustenta en cierto modo por la realización de los estudios en 2 geografías con climatologías diferentes.

Conclusión

La TFDLD no es inferior en eficacia a la TFDC en el tratamiento de pacientes con QA leves-moderadas/campo de cancerización. La eficacia de esta terapia es independiente

de la condición climática, habiendo sido probada en distintas latitudes. Se trata de un procedimiento prácticamente indoloro y muy tolerable en comparación con la forma convencional, careciendo de efectos adversos importantes. Los resultados cosméticos son muy buenos y la satisfacción de los pacientes es alta. Su eficacia, buena tolerancia y adecuado perfil de seguridad probablemente hagan de la TFDLD un tratamiento de elección para QA y campo de cancerización.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Alfredo Gea su ayuda en aspectos estadísticos y en la realización del metaanálisis.

Bibliografía

- Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1996;1:136-42.
- Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis-an update. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:18-20.
- Stockfleth E, Ortonne JP, Alomar A. Actinic keratoses and field cancerisation. *Eur J Dermatol.* 2011;21 Suppl 1:3-12.
- Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42 Pt 2:4-7.
- Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: A systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;169:502-18.
- España A. Queratosis actínicas y campo de cancerización. En: Camacho-Martínez FM, editor. *Monografías de dermatología. Queratosis actínicas.* Madrid: Aula Médica; 2014. p. 6-10.
- Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: Treatment delivery and current indications-actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:536-44.
- Tschen EH, Wong DS, Pariser DM, Dunlap FE, Houlihan A, Ferdon MB, et al. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: Phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol.* 2006;155:1262-9.
- Gilaberte Y, González S. Principios básicos de la terapia fotodinámica. En: Redondo Bellón P, Sánchez Viera M, editores. *Terapia fotodinámica.* Madrid: EdiComplet; 2007. p. 11-22.
- Strasswimmer J, Grande DJ. Do pulsed lasers produce an effective photodynamic therapy response? *Lasers Surg Med.* 2006;38:22-5.
- Batchelor RJ, Stables GI, Stringer MR. Successful treatment of scalp actinic keratoses with photodynamic therapy using ambient light. *Br J Dermatol.* 2007;156:779-81.
- Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol.* 2008;158:740-6.
- Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P, Wulf HC. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: A double-blinded randomized clinical trial. *Br J Dermatol.* 2009;160:1308-14.
- Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, Berne B, Kroon S, Andersen BL, et al. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1½ vs. 2½ h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol.* 2011;164:1083-90.
- Wiegell SR, Fabricius S, Gniadecka M, Stender IM, Berne B, Kroon S, et al. Daylight-mediated photodynamic therapy of moderate to thick actinic keratoses of the face and scalp: A randomized multicentre study. *Br J Dermatol.* 2012;166:1327-32.
- Braathen LR. Daylight photodynamic therapy in private practice in Switzerland: gain without pain. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:652-3.
- Grinblat BM, Festa Neto C, Sanches JA Jr, Szeimies RM, Oliveira AP, Torezan LA. Daylight photodynamic therapy for actinic keratoses in Sao Paulo, Brazil. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;31:54-6.
- Fai D, Romano I, Fai C, Cassano N, Vena GA. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with actinic keratoses: A preliminary experience in southern Italy. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151:154-9.
- Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See JA, Hewitt D, Foley P, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;171:1164-71.
- Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y, Von Felbert V, Basset-Seguín N, Dreno B, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: A randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2342-8.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med.* 2010;152:726-32.
- Sanclément G, Mancilla GA, Hernández G. A double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy of daylight photodynamic therapy with methyl-aminolevulinic acid vs. placebo and daylight in patients with facial photodamage. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:224-34.
- Neittaanmaki-Perttu N, Gronroos M, Karppinen TT, Tani TT, Snellman E. Hexyl-5-aminolaevulinate 0.2% versus methyl-5-aminolaevulinate 16% daylight PDT for treatment of AKs: Results of a randomized double-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2016;174:427-9.

26. Wiegell SR, Heydenreich J, Fabricius S, Wulf HC. Continuous ultra-low-intensity artificial daylight is not as effective as red LED light in photodynamic therapy of multiple actinic keratoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27:280–5.
27. O’Gorman SM, Clowry J, Manley M, McCavana J, Gray L, Kavanagh A, et al. Photodynamic therapy using a white light LED source is as effective and well-tolerated as daylight photodynamic therapy for the treatment of actinic keratoses, a randomised, single-blinded, prospective study. *J Invest Dermatol*. 2015;135:536.
28. See JA, Shumack S, Murrell DF, Rubel DM, Fernandez-Penas P, Salmon R, et al. Consensus recommendations on the use of daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream for actinic keratoses in Australia. *Australas J Dermatol*. 2016;57:167–74.
29. Morton CA, Wulf HC, Szeimies RM, Gilaberte Y, Basset-Seguín N, Sotiriou E, et al. Practical approach to the use of daylight photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: A European consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1718–23.
30. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Gerritsen MJ, et al. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:673–9.
31. Pérez-Perez L, García-Gavín J. Terapia fotodinámica con luz de día. En: Camacho FM, Gilaberte Y, editores. *Monografías de dermatología. Terapia fotodinámica en dermatología*. Madrid: Aula Médica; 2015. p. 43–51.
32. Perez-Perez L, Garcia-Gavin J, Gilaberte Y. Daylight-mediated photodynamic therapy in Spain: Advantages and disadvantages. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:663–74.
33. Wiegell SR. Update on photodynamic treatment for actinic keratosis. *Curr Probl Dermatol*. 2015;46:122–8.
34. Szeimies R-M, Basset-Seguín N, Rubel DM, Shumack SP, Kerrouche N, Leclerc S, et al. Efficacy and safety of methyl-aminolevulinate cream activated by daylight in actinic keratosis: Two randomized, investigator blinded, controlled, phase 3 studies in Europe and Australia. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:AB214.
35. Neittaanmaki-Perttu N, Karppinen TT, Gronroos M, Tani TT, Snellman E. Daylight photodynamic therapy for actinic keratoses: A randomized double-blinded nonsponsored prospective study comparing 5-aminolaevulinic acid nanoemulsion (BF-200) with methyl-5-aminolaevulinate. *Br J Dermatol*. 2014;171:1172–80.
36. Wiegell SR, Lerche CM, Wulf HC. Is the thin layer of methyl aminolevulinate used during photodynamic therapy sufficient? *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016;32:88–92.
37. Neittaanmaki-Perttu N, Gronroos M, Karppinen T, Snellman E, Rissanen P. Photodynamic therapy for actinic keratoses: A randomized prospective non-sponsored cost-effectiveness study of daylight-mediated treatment compared with light-emitting diode treatment. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:241–4.
38. Togsverd-Bo K, Lei U, Erlendsson AM, Taudorf EH, Philipsen PA, Wulf HC, et al. Combination of ablative fractional laser and daylight-mediated photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant recipients - a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;172:467–74.
39. Petersen B, Wiegell SR, Wulf HC. Light protection of the skin after photodynamic therapy reduces inflammation: An unblinded randomized controlled study. *Br J Dermatol*. 2014;171:175–8.
40. Spelman L, Rubel D, Murrell DF, See JA, Hewitt D, Foley P, et al. Treatment of face and scalp solar (actinic) keratosis with daylight-mediated photodynamic therapy is possible throughout the year in Australia: Evidence from a clinical and meteorological study. *Australas J Dermatol*. 2016;57:24–8.
41. Togsverd-Bo K, Lei U, Erlendsson A, Taudorf EH, Wulf HC, Skov L, et al. Novel delivery of photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant recipients: Combination of ablative fractional laser, methyl aminolevulinate and daylight enhances efficacy and minimizes pain. *Lasers Surg Med*. 2014;46:44–5.
42. Feyh J, Goetz A, Muller W, Konigsberger R, Kastenbauer E. Photodynamic therapy in head and neck surgery. *J Photochem Photobiol B*. 1990;7:353–8.
43. Stockfleth E, Peris K, Guillen C, Cerio R, Basset-Seguín N, Foley P, et al. Physician perceptions and experience of current treatment in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:298–306.
44. Wiegell SR, Skodt V, Wulf HC. Daylight-mediated photodynamic therapy of basal cell carcinomas-an explorative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:169–75.
45. Pérez-Pérez L, García-Gavín J. Terapia fotodinámica con luz de día en la enfermedad de Bowen. *Piel*. 2014;29 Suppl 1:27–9.
46. Levi A, Wulf HC, Enk CD. Two cases of actinic cheilitis responsive to daylight-activated photodynamic therapy (DA-PDT). *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;29:268–71.