



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

[Artículo traducido] Liquen escleroso refractario tratado con terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico asistido por láser de CO₂ fraccionado: serie de casos



Refractory Lichen Sclerosus Treated With Fractional CO₂ Laser-assisted Drug Delivery Photodynamic Therapy Using 5-Aminolevulinic Acid: A Case Series

Sr. Director,

El liquen escleroso (LE) es una enfermedad mucocutánea inflamatoria crónica¹ que tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes². Los corticosteroides tópicos ultrapotentes (UPTC) no siempre controlan los síntomas, y han sido asociados a efectos adversos locales perjudiciales³, que exacerban los síntomas del LE. Otros enfoques no invasivos tales como la terapia fotodinámica (TDF) o la terapia láser arrojan resultados prometedores^{3,4}. Sin embargo, hasta donde sabemos, no se ha reportado hasta la fecha la combinación de ambas técnicas.

Realizamos un análisis retrospectivo descriptivo en pacientes que recibían terapia con láser de dióxido de carbono (CO₂) microablativo fraccional (LCMF) y TDF para LE refractario en dos servicios de dermatología diferentes. Se administró la terapia como procedimiento ambulatorio con anestesia tópica, aunque esta modalidad pudo modificar adicionalmente la absorción del fármaco. Inicialmente, realizamos LCMF sobre la zona a tratar utilizando dos dispositivos de láser CO₂, dependiendo de la disponibilidad de cada centro (tabla 1), y seguidamente administramos 1 g de 78 mg/g de ácido 5-aminolevulínico (Ameluz®, Biofrontera, Leverkusen, Alemania) por cada 25 cm² de piel afectada, que se mantuvo ocluida durante 90 min. Posteriormente, se colocó al paciente para exponer al máximo la zona afectada (p. ej., con las piernas en abducción y flexión

para exponer la zona genital), aplicándose a continuación la lámpara de TDF BF-RhdoLED® (Biofrontera, Leverkusen, Alemania) durante 20 min (longitud de onda 630 nm, dosis ligera de 37 J cm⁻²). De ser necesario, se volvió a administrar el tratamiento transcurrido un intervalo de seis semanas. Se evaluó la actividad de la enfermedad mediante *Investigator's Global Assessment* (IGA, de 0 a 3), y se clasificó el dolor relacionado con LE utilizando una escala analógica visual (EVA, de 0 a 10). También se solicitó a los pacientes que evaluaran el dolor durante la actividad sexual. Dichas evaluaciones se realizaron antes de la terapia, y transcurridos tres meses de la misma. La satisfacción del paciente con el procedimiento se calificó de 0 a 100. Se compararon los resultados previos y posteriores al tratamiento mediante la prueba Wilcoxon de muestras pareadas. El estudio fue aprobado por el Comité de ética, y todos los pacientes firmaron el formulario de consentimiento informado escrito correspondiente.

Incluimos cinco mujeres. La tabla 1 ilustra las principales características de las pacientes y las lesiones tratadas. Se observó una reducción significativa de la puntuación IGA entre el inicio (3 [2–3]) y la finalización del tratamiento (0 [0–2]) (p=0,01). La puntuación EVA media previa al tratamiento fue de 10 (8–10), siendo de 3 (0–4) al finalizar el tratamiento, lo cual fue significativamente menor (p=0,041). El nivel medio de satisfacción con el procedimiento fue de 90 (80–100). El tratamiento fue bien tolerado, y no se reportaron episodios adversos graves. En todos los pacientes se reportó la aparición de eritema, edema y costras, de manera leve y transitoria. Dos pacientes eran sexualmente activas antes del tratamiento, experimentando dolor con el acto sexual, y pudieron reanudar la actividad sexual indolora tras finalizar el mismo. No se reportaron recidivas ni presencia de carcinoma de células escamosas en la zona tras un seguimiento de 36,4 (7,2–40,5) meses. La figura 1 ilustra los resultados en una paciente tras una sesión de tratamiento.

La TDF dirige su acción a las células inflamatorias, generando especies de oxígeno reactivo intracelular mediante la interacción de un agente fotosensibilizante, dirigido a dichas células, y una longitud de onda ligera adecuada para la activación del agente¹. La TDF impulsa la apoptosis en el tejido diana, sin dañar la piel sana circundante⁵. La TDF ha sido asociada al alivio de los síntomas subjetivos del LE tales como prurito y dolor, junto con la mejora de la calidad de vida de los pacientes⁵.

Véase contenido relacionado en DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.09.017>

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.11.009>

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1 Resumen de las características y resultados de las pacientes, y de los láseres utilizados

Paciente	Edad	Ascendencia y fototipo	Localización de las lesiones	IGA			Pain EVA			Satisfacción con el procedimiento	N.º de sesiones	Láser CO ₂	Parámetros de LCMF
				Antes del tratamiento	Después del tratamiento	p	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	p				
1	73	Caucásica, 3	Inframamaria 3 izquierda	0	0,01	10	0	0,041	100	2	UltraPulse® Encore™ by Lumenis	Energía: 150 mJ Densidad: 3/9 Stack: 1	
			Inframamaria 3 derecha	0				2					
2	64	Caucásica, 2	Espalda 2	0		8	4		90	1	UltraPulse® Encore™ by Lumenis	Energía: 150 mJ Densidad: 3/9 Stack: 1	
			Genitales 3	2									
3	45	Caucásica, 2	Genitales 2	0		10	0		100	1	Fraxis by Creative Ilooda®	Energía: 32 mJ Distancia: 0,7 mm Stack: 1	
4	52	Caucásica, 3	Genitales 3	1		10	3		90	2	Fraxis by Creative Ilooda®	Energía: 30–42 mJ Distancia: 0,7 mm Stack: 1	
5	49	Caucásica, 3	Genitales 3	1		10	3		80	1	Fraxis by Creative Ilooda®	Energía: 32 mJ Distancia: 0,7 mm Stack: 1	
			Inframamaria 3	0									

EVA: escala visual analógica; LCMF: tipo y parámetros aplicados de láser CO₂ microablativo fraccionado; IGA: *Investigator's Global Assessment*.

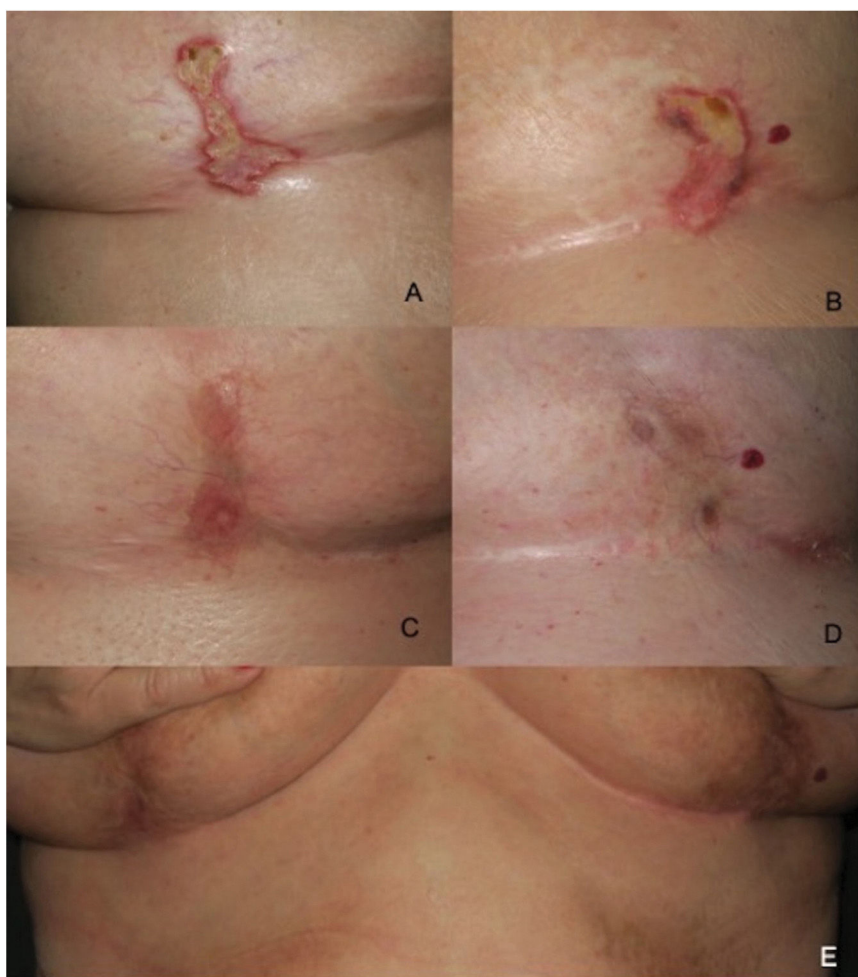


Figura 1 Lesiones inframamarias de *lichen sclerosus* en la paciente n.º 1 antes del tratamiento (A, derecha; B, izquierda), antes de la 2.ª sesión de láser (C, derecha; D, izquierda) y tras un año de seguimiento (E).

Por otro lado, la LCMF induce un efecto ablativo superficial en el tejido, a la vez que estimula la producción de colágeno y fibras elásticas. Este proceso ayuda a restaurar el trofismo epitelial y remodela el tejido conectivo de la dermis^{3,4}. Hallazgos recientes indican que la LCMF aporta beneficios clínicos a un 89% de los pacientes con LE, proporción significativamente superior en comparación con aquellos que utilizan corticosteroides tópicos⁶.

El uso de un láser ablativo fraccionado para incrementar la captación de tratamientos tópicos, denominada vehiculización de fármacos asistida por láser, ha sido ya explorado en diversas enfermedades cutáneas^{7,8}. La combinación de láser CO₂ fraccionado con TDF ha demostrado una mayor efectividad en comparación con TDF en solitario en condiciones tales como queratosis actínica⁹ o carcinoma basocelular¹⁰. Nuestros hallazgos sugieren que la combinación de estas dos técnicas podría producir efectos sinérgicos también en los pacientes con LE, derivados, no solo de las diferentes estructuras cutáneas a las que se dirige cada técnica, sino también del potencial de LCMF para realzar la permeación del fármaco, ampliando por tanto los efectos de la TDF⁷.

Puede existir reticencia sobre la tolerabilidad de esta técnica, debido al dolor reportado durante la TDF⁵. Según nuestra experiencia, realizada con anestesia tópica, la combinación de LCMF y TDF es un procedimiento seguro y bien tolerado.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son su diseño retrospectivo, el número limitado de pacientes, y el uso de dos dispositivos de láser diferentes. Sin embargo, ajustamos los parámetros para crear microcanales de láser similares.

Esta es la primera serie de casos reportada que describe la combinación de LCMF + TDF para tratar el LE refractario. Este enfoque terapéutico parece ser efectivo en términos de mejora de la actividad de la enfermedad y alivio del dolor, incluyendo el dolor durante las relaciones sexuales, sin efectos adversos asociados, lo cual representa una alternativa prometedora para el manejo del LE refractario.

Consentimiento informado

Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado escrito para la publicación de los datos y/o fotografías.

Responsabilidades éticas

Revisado y aprobado por el Comité de ética de investigación con medicamentos de la Fundació de Gesció Sanitària de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona (IIBSP-FOT-2023-122).

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

O. Yélamosa y C.E. Morales-Munera han recibido ayuda para transporte de Biofrontera. L. Mateu-Arrom declaró la ausencia de conflictos de intereses de cualquier tipo.

Bibliografía

1. Prodromidou A, Chatziioannou E, Daskalakis G, Stergios K, Pergialiotis V. Photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosis – a systematic review. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22:58–65, <http://dx.doi.org/10.1097/LGT.0000000000000362>.
2. Qing C, Mao X, Liu G, Deng Y, Yang X. The efficacy and safety of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for lichen sclerosis: a meta analysis. *Indian J Dermatol*. 2023;68:1–7, http://dx.doi.org/10.4103/IJD.IJD_925_21.
3. Krause E, Neumann S, Maier M, Imboden S, Knabben L, Mueller MD, et al. LASER treatment in gynaecology – a randomized controlled trial in women with symptomatic lichen sclerosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;287:171–5, <http://dx.doi.org/10.1016/J.EJOGRB.202306003>.
4. Pagano T, Conforti A, Buonfantino C, Schettini F, Vallone R, Gallo A, et al. Effect of rescue fractional microablative CO₂ laser on symptoms and sexual dysfunction in women affected by vulvar lichen sclerosis resistant to long-term use of topic corticosteroid: a prospective longitudinal study. *Menopause*. 2020;27:418–22, <http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001482>.
5. Gerkowicz A, Szczepanik-kućak P, Krasowska D. Photodynamic therapy in the treatment of vulvar lichen sclerosis: a systematic review of the literature. *J Clin Med*. 2021;10:5491, <http://dx.doi.org/10.3390/JCM10235491>.
6. Burkett LS, Siddique M, Zeymo A, Brunn EA, Gutman RE, Park AJ, et al. Clobetasol compared with fractionated carbon dioxide laser for lichen sclerosis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2021;137:968–78, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004332>.
7. Hsiao CY, Yang SC, Alalaiwe A, Fang JY. Laser ablation and topical drug delivery: a review of recent advances. *Expert Opin Drug Deliv*. 2019;16:937–52, <http://dx.doi.org/10.1080/17425247.2019.1649655>.
8. Haedersdal M, Erlendsson AM, Paasch U, Anderson RR. Translational medicine in the field of ablative fractional laser (AFXL)-assisted drug delivery: a critical review from basics to current clinical status. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:981–1004, <http://dx.doi.org/10.1016/J.JAAD.201512008>.
9. Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D, Wulf HC, Anderson RR, Hædesdal M. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO₂ laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2012;166:1262–9, <http://dx.doi.org/10.1111/J.1365-2133.2012.10893.X>.
10. Lippert J, Smucler R, Vlk M. Fractional carbon dioxide laser improves nodular basal cell carcinoma treatment with photodynamic therapy with methyl 5-aminolevulinic acid. *Dermatol Surg*. 2013;39:1202–8, <http://dx.doi.org/10.1111/DSU.12242>.

L. Mateu-Arrom^{a,*1}, O. Yélamos^{a,b,1}
y C.E. Morales-Munera^{a,c}

^a Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB SANT PAU), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Dermatología, Centro Médico Teknon-Quirónsalud, Barcelona, España

^c Servicio de Dermatología, Clínica Dr. Klein, Cardedeu, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lmateuarrom@hotmail.com (L. Mateu-Arrom).

✉ [@Lmateuarrom](https://twitter.com/Lmateuarrom) (L. Mateu-Arrom).

¹ Ambos autores contribuyeron por igual.