

Tratamiento fotodinámico

JOSÉ RAMÓN FORUNY OLCINA Y ENRIQUE VÁZQUEZ SEQUEIROS
Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

Los métodos de ablación endoscópica permiten la destrucción de las capas más superficiales de la pared gastrointestinal, por lo que se pueden emplear para tratar diversas enfermedades que se localizan en esta zona. Las modalidades de ablación endoscópica más utilizadas hasta la fecha han sido la fulguración con gas argón y el láser Nd:YAG. En los últimos años, el tratamiento fotodinámico (TFD), por su capacidad para tratar zonas extensas de mucosa patológica, ha demostrado ser de cierta utilidad en el tratamiento de algunas enfermedades digestivas, como el esófago de Barrett (EB), el carcinoma esofágico y el colangiocarcinoma.

Tratamiento fotodinámico

Entre los métodos de ablación endoscópica existentes, el TFD es uno de los más eficaces. El TFD se basa en el hecho de que ciertas sustancias fotosensibles, al administrarse por vía sistémica, tienen una predilección mayor para depositarse en tejidos con alto índice de proliferación celular (displasia, neoplasia). La exposición posterior de estos tejidos, en los que se ha acumulado el fármaco a una fuente de luz con una longitud de onda específica, hace que la sustancia fotosensibilizadora se active, y promueva la formación de radicales libres de oxígeno y otras sustancias químicas en el interior de las células, lo que va a originar daño celular, trombosis vascular y, finalmente, necrosis tisular¹. De esta manera, se puede lograr la ablación de grandes superficies de tejido displásico/neoplásico con una sola sesión de TFD, lo que supone una gran ventaja frente a otros métodos de tratamiento endoscópico, como la mucosectomía endoscópica que, por lo general, suele requerir múltiples sesiones endoscópicas para tratar lesiones extensas.

Una de las ventajas teóricas del TFD guiado por endoscopia, en comparación con otros accesos, es el hecho de que permite la correcta situación de la fuente de luz en la zona de la mucosa que se desee tratar. Dentro del campo de la gastroenterología, el TFD se ha empleado fundamentalmente para el tratamiento del EB con displasia de grado alto y el carcinoma esofágico. En la tabla 1 se muestran las indicaciones más generalizadas de TFD.

Fármacos fotosensibilizadores

Las sustancias fotosensibilizadoras más utilizadas en TFD son el porfímero de sodio (Photofrin®) y el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA). En nuestro medio, el fármaco más empleado en la actualidad es el 5-ALA. Este fármaco se administra por vía oral a dosis de 30-60 mg/kg y se acumula prácticamente en su totalidad en las capas más superficiales de la pa-

Puntos clave

- El tratamiento fotodinámico (TFD) endoscópico es un método de tratamiento ablativo que permite erradicar la displasia de grado alto en el esófago de Barrett en un porcentaje elevado de los pacientes (> 77%), con lo que podría reducirse la incidencia de carcinoma esofágico en este grupo de riesgo.
- En los pacientes con carcinoma de esófago avanzado, que presentan disfagia acompañante, el TFD permite conseguir un alivio sintomático en aproximadamente las tres cuartas partes de los casos. El TFD es además más seguro que otros métodos endoscópicos empleados a este efecto (láser Nd:YAG).
- En pacientes diagnosticados de colangiocarcinoma en estadios avanzados, el TFD adyuvante, previo a la colocación de una prótesis biliar, ha demostrado aumentar la supervivencia y la calidad de vida de ellos.
- Los efectos secundarios más relevantes asociados a esta modalidad de tratamiento endoscópico son la formación de estenosis esofágicas y las reacciones de fotosensibilidad.

Tabla 1. Indicaciones del tratamiento fotodinámico

Indicaciones

Tratamiento ablativo esófago de Barrett con displasia de alto grado en paciente no candidato a intervención quirúrgica*

Tratamiento paliativo de carcinoma esofágico estenosante*

Tratamiento paliativo de carcinoma endobronquial estenosante no microcítico*

Miscelánea

Esófago de Barrett sin displasia

Carcinoma esofágico en estadio temprano no estenosante en paciente no candidato a intervención quirúrgica

Carcinoma gástrico en estadio temprano

Tratamiento paliativo de colangiocarcinoma

*Indicaciones aprobadas por la Food and Drug Administration.

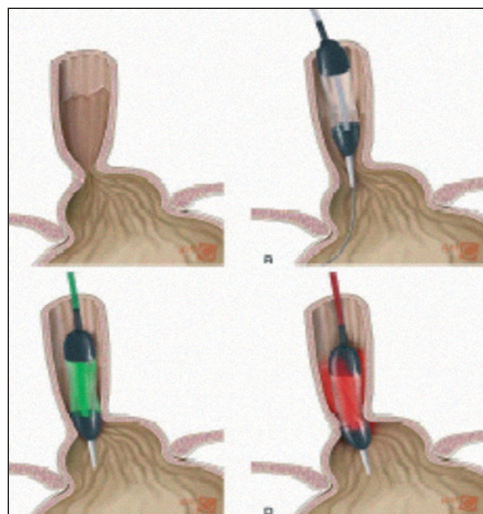


Figura 1.
Procedimiento endoscópico del tratamiento fotodinámico.

red del tubo digestivo (mucosa), especialmente en las zonas de displasia y neoplasia, donde se transforma en protoporfirina IX, que es la sustancia con verdadera capacidad fotosensibilizadora². El pico máximo de concentración de PpIX en la mucosa se alcanza a las 4-6 h de su administración, motivo por el cual el procedimiento endoscópico en el que se realiza la exposición a la luz terapéutica se suele realizar en ese intervalo^{2,3}.

Por el contrario, el agente fotosensibilizador más utilizado en Estados Unidos es el porfímero de sodio, que es un derivado de la hematoporfirina. Éste se administra por vía intravenosa a dosis de 2 mg/kg, previa dilución del fármaco en suero glucosado al 5% o en suero fisiológico. El tiempo medio de aclaramiento del fármaco en la mayoría de los tejidos es de 40-50 h, que se elimina un poco más lentamente en la piel, el sistema reticuloendotelial y los tejidos displásicos o tumorales. Por este motivo, la exposición al estímulo luminoso terapéutico suele realizarse 48 h después de la administración del porfímero⁴.

En los últimos años se han publicado estudios preliminares en los que se evaluaba la eficacia terapéutica y el perfil de seguridad de m-tetrahidrofenil clorin, un nuevo fármaco fotosensibilizador también denominado temoporfin, con el que se han obtenido resultados prometedores pendientes de confirmar en series más amplias de pacientes⁵.

Procedimiento endoscópico (fig. 1)

En el esófago, la técnica de TFD guiada por endoscopia consiste en localizar y delimitar la lesión que se pretende tratar, introduciendo posteriormente a través del canal de trabajo del endoscopio una guía hasta alcanzar el antro gástrico. Sobre esta guía, con control fluoroscópico y endoscópico, se avanza un balón especialmente diseñado para TFD (dispone de una ventana cilíndrica translúcida de longitud variable: 1-5 cm) hasta situarlo en la zona que se desea tratar. La longitud del balón depende de las dimensiones de la lesión que se vaya a tratar. A continuación, se retira la guía y a través del canal interno del balón se introduce un catéter dotado de un dispositivo emisor de luz que se avanza hasta situarlo a la altura de la ventana del balón. Posteriormente,

se hincha el balón, que alcanza un diámetro que puede oscilar entre 10 y 50 mm (presión aproximada de 25 mmHg), para conseguir el aplanamiento de los pliegues esofágicos y una posición estable del balón. Por último, se aplica un estímulo luminoso con una longitud de onda predeterminada, que tanto en el caso del 5-ALA/PpIX como en el del porfímero de sodio suele ser de 630-635 nm. Por regla general, los efectos del TFD suelen aparecer pasadas 12-24 h del procedimiento⁶.

Tratamiento fotodinámico y esófago de Barrett

La evidencia científica disponible sobre la eficacia de TFD, como método para el tratamiento ablativo del EB con displasia de grado alto o el carcinoma de esófago superficial, es escasa^{4,7,8}. Overholt et al⁸ realizaron un estudio multicéntrico, en el que se aleatorizó a 208 pacientes a recibir uno de los 2 tratamientos siguientes: a) TFD con porfímero de sodio (a las dosis descritas anteriormente) más omeprazol 20 mg/12 h (n = 138), y b) omeprazol 20 mg/12 h (n = 70). Se realizó seguimiento clínico y endoscópico de los pacientes durante 24 meses, en el que se mostró la desaparición de la displasia de grado alto en el 77% de los pacientes del grupo de tratamiento combinado y en el 39% de los pacientes tratados con omeprazol (p < 0,001). Si bien el seguimiento realizado en este grupo de pacientes no era el adecuado para evaluar correctamente si la realización de TFD era capaz de disminuir el riesgo de aparición posterior de cáncer de esófago (seguimiento a corto plazo), los resultados de este estudio indicaban una incidencia menor de éste en el grupo tratado con TFD (13%) que en el grupo control (28%) (p < 0,006). La evaluación del efecto de esta intervención terapéutica en la incidencia posterior de cáncer de esófago en este subgrupo selecto de pacientes está todavía en fase de estudio. Aunque procedentes de estudios no controlados, se ha indicado que la realización de TFD con 5-ALA podría erradicar la displasia de grado alto en el EB en más del 90% de los casos^{2,9,10}. La supervivencia a los 5 años de los pacientes con displasia de grado alto o carcinoma esofágico superficial tratados con ALA es excelente, y se sitúa en torno al 97 y el 80%, respectivamente². El TFD representa en la actualidad una alternativa al tratamiento quirúrgico en algunos pacientes seleccionados que presentan displasia de grado alto o carcinoma esofágico superficial en EB¹¹. El TFD puede realizarse solo o en combinación con otras modalidades de tratamiento endoscópico, como la mucosectomía endoscópica, que es especialmente útil para el tratamiento de las lesiones nodulares que asientan sobre el EB^{12,13}. Un aspecto fundamental a tener en cuenta en los pacientes con EB tratados mediante TFD, y que hace obligatorio su seguimiento endoscópico con la toma de biopsias, es la persistencia frecuente de epitelio de EB (30-50%) tras el tratamiento con TFD⁷. Por otro lado, conviene recordar que las alteraciones genéticas existentes en las células epiteliales de la mucosa esofágica displásica persisten tras finalizar el tratamiento con TFD y, por lo tanto, se mantiene el riesgo de malignización^{14,15}. Finalmente, debe resaltarse que, aunque los focos de EB pueden quedar recubiertos por epitelio escamoso de reepitelización, el riesgo de degeneración a carcinoma no desaparece^{4,15}.

Tratamiento fotodinámico y carcinoma esofágico avanzado

El TFD puede emplearse como tratamiento paliativo de la disfagia en los pacientes con cáncer de esófago avanzado, lo que propicia una mejoría transitoria de ésta en el 70-85% de los casos. Esta mejoría sintomática se suele mantener durante una media de 66-80 días¹⁶⁻¹⁸. Para mejorar la disfagia, puede ser necesario realizar más de una sesión de TFD. Esto último puede llegar a ser necesario hasta en un 19-38% de los casos¹⁸. Lightdale et al¹⁷, en un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico, compararon la eficacia y la seguridad del TFD utilizando porfímero de sodio (n = 110 pacientes) con la de láser Nd:YAG (n = 108 pacientes) como tratamiento paliativo del carcinoma de esófago estenosante. La tasa de respuesta tumoral a los 7 días del tratamiento era similar en ambos grupos, aunque un mes después del tratamiento el TFD (porfímero de sodio) era significativamente superior al tratamiento con láser (el 32 frente al 20%; p < 0,05). Por último, los autores de este último estudio destacaban entre sus conclusiones que la aplicación de TFD, además de ser más sencilla que la del láser, se asociaba con menor incidencia de perforaciones (el 1 frente al 7%; p < 0,05)¹⁷. La utilidad del TFD, comparada con otras técnicas que permiten paliar la disfagia en pacientes con cáncer de esófago avanzado (prótesis autoexpandibles, braquiterapia endoluminal), no se ha evaluado de forma adecuada hasta la fecha.

Tratamiento fotodinámico y colangiocarcinoma

La mayor parte de los pacientes diagnosticados de colangiocarcinoma no son tributarios de tratamiento quirúrgico en el momento de establecer este diagnóstico, y tan sólo requieren medidas terapéuticas de tipo paliativo (fundamentalmente asegurar un drenaje adecuado en la vía biliar). La colocación de prótesis en el árbol biliar representa en este momento el tratamiento endoscópico paliativo más eficaz en la práctica clínica¹⁹. Sin embargo, en un estudio reciente de cuidado diseño se ha indicado que la realización de un tratamiento combinado consistente en TFD del árbol biliar con porfímero de sodio, y colocación posterior de prótesis biliar (inmediatamente después de la sesión de fototerapia), podría permitir mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con colangiocarcinoma avanzado no tributario de resección quirúrgica. En concreto, la comparación entre el tratamiento combinado y el convencional (prótesis biliar) mostraba una

mediana de supervivencia de 493 frente a 98 días, respectivamente (p < 0,0001)²⁰. Estos resultados se han refrendado en otros estudios preliminares (mediana de supervivencia con el tratamiento combinado frente a tratamiento convencional: 21 frente a 7 meses; p = 0,0109)²¹. A diferencia de los estudios en pacientes con enfermedad esofágica, el TFD con 5-ALA no ha demostrado buenos resultados para el tratamiento del colangiocarcinoma, por lo que en la actualidad no parece aconsejable su uso en este tipo de pacientes²².

Seguridad y efectos adversos del tratamiento fotodinámico

Las reacciones de fotosensibilidad, quizás el efecto adverso más temido de este tipo de tratamiento (TFD), pueden aparecer hasta 90 días después del procedimiento (el 30% de los casos), cuando se emplea porfímero de sodio⁸, por lo que se recomienda evitar la exposición a la luz solar durante ese tiempo. Por el contrario, el 5-ALA, al ser un fármaco de vida media más corta, se asocia con un índice de reacciones de fotosensibilidad que es significativamente inferior².

En la fase aguda postexposición, el TFD puede causar también odinofagia, dolor torácico/epigástrico (20%), náuseas/vómitos (15-25%), fiebre (33%) y derrame pleural (33-75%). Por otro lado, aunque su incidencia sea menor, el TFD puede ser causa de anemia (secundaria a úlceras esofágicas), perforación o incluso desencadenar la aparición de arritmias cardíacas²³.

Entre las complicaciones a medio plazo asociadas al TFD destaca la aparición de una estenosis esofágica asociada o no a disfagia (27-34%). Las estenosis post-TFD suelen aparecer al menos 3 semanas después del procedimiento (TFD) y suelen ser más frecuentes en pacientes que tienen una historia previa de estenosis esofágica, un segmento largo de EB, o si se les ha realizado varias sesiones de ablación mediante TFD o se ha asociado una mucosectomía endoscópica^{24,25}. Aunque no hay estudios comparativos, la incidencia de estenosis parece ser superior en los casos en que se utiliza el porfímero de sodio que en los que se tratan con 5-ALA². En general, las estenosis secundarias a TFD suelen responder bien a las dilataciones endoscópicas, y en la mayoría de los casos se alcanza una recuperación completa²⁵. Por último, conviene recordar que la realización de TFD está formalmente contraindicada en una serie de situaciones clínicas que se detallan en la tabla 2.

Conclusiones

En resumen, el TFD endoscópico es un método de tratamiento ablativo cuyo uso, aunque no muy extendido en la práctica clínica, ha demostrado claros beneficios en el tratamiento de ciertas enfermedades (EB con displasia de grado alto, carcinoma esofágico y colangiocarcinoma). El TFD permite mejorar la supervivencia de los pacientes y su calidad de vida. Los efectos secundarios del TFD (estenosis esofágica y fotosensibilidad) son menos habituales cuando se emplean agentes fotosensibilizadores de vida media más corta, como el 5-ALA.

Tabla 2. Contraindicaciones del tratamiento fotodinámico

Porfirias
Alergia a las porfirinas y derivados
Fistulas traqueobroncoesofágicas
Varices esofágicas o gástricas
Úlceras esofágicas > 1 cm
Tumoración con infiltración de grandes vasos
Incapacidad para cumplir medidas antifotosensibilización

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Bown SG, Lovat LB. The biology of photodynamic therapy in the gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2000;10:533-50.
2. Kely CJ, Ackroyd R, Brown NJ, Brown SB, Reed MW. Comparison of high- vs low-dose 5-aminolevulinic acid for photodynamic therapy of Barrett's esophagus. *Surg Endosc.* 2004;18:452-8.
3. ● Pech O, Gossner L, May A, Rabenstein T, Vieth M, Stolte M, et al. Long-term results of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for superficial Barrett's cancer and high-grade intraepithelial neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:24-30.
4. Overholt BF, Panjehpour M, Halberg DL. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long-term results. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:183-8.
5. Etienne J, Dorme N, Bourg-Heckly G, Raimbert P, Flejou JF. Photodynamic therapy with green light and m-tetrahydroxyphenyl chlorin for intramucosal adenocarcinoma and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:880-9.
6. Bergman JJ. Endoscopic treatment of high-grade intraepithelial neoplasia and early cancer in Barrett oesophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:889-907.
7. Yeh RW, Triadafilopoulos G. Endoscopic therapy for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2005;15:377-97.
8. ●● Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, Canto MI, Burdick S, Haggitt RC, et al; International Photodynamic Group for High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:488-98.
9. Barr H, Shepherd NA, Dix A, Roberts DJ, Tan WC, Krasner N. Eradication of high-grade dysplasia in columnar-lined (Barrett's) oesophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX. *Lancet.* 1996;348:584-5.
10. Ackroyd R, Kely CJ, Brown NJ, Stephenson TJ, Stoddard CJ, Reed MW. Eradication of dysplastic Barrett's oesophagus using photodynamic therapy: long-term follow-up. *Endoscopy.* 2003;35:496-501.
11. Bonino JA, Sharma P. Barrett's esophagus. *Curr Opin Gastroenterol.* 2006;22:406-11.
12. Pacifico RJ, Wang KK, Wongkeesong LM, Buttar NS, Lutzke LS. Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy versus esophagectomy for management of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:252-7.
13. Behrens A, May A, Gossner L, Gunter E, Pech O, Vieth M, et al. Curative treatment for high-grade intraepithelial neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy.* 2005;37:999-1005.
14. ● Krishnadath KK, Wang KK, Taniguchi K, Sebo TJ, Buttar NS, Anderson MA, et al. Persistent genetic abnormalities in Barrett's esophagus after photodynamic therapy. *Gastroenterology.* 2000;119:624-30.
15. ● Mino-Kenudson M, Ban S, Ohana M, Puricelli W, Deshpande V, Shimizu M, et al. Buried dysplasia and early adenocarcinoma arising in barrett esophagus after photodynamic therapy. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:403-9.
16. Litle VR, Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, Alvelo-Rivera M, McCaughan JS, et al. Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1687-92.
17. ● Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, McCaughan JS Jr, Gerdes H, Overholt BF, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 1995;42:507-12.
18. Adler DG, Merwat SN. Endoscopic approaches for palliation of luminal gastrointestinal obstruction. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006;35:65-82.
19. Baron TH. Palliation of malignant obstructive jaundice. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006;35:101-12.
20. ●● Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebethuth J, Mansmann U, Huster D, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology.* 2003;125:1355-63.
21. ● Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2426-30.
22. Zoepf T, Jakobs R, Rosenbaum A, Apel D, Arnold JC, Riemann JF. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid is not effective in bile duct cancer. *Gastrointest Endosc.* 2001;54:763-6.
23. Wang KK, Nijhawan PK. Complications of photodynamic therapy in gastrointestinal disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2000;10:487-95.
24. Panjehpour M, Overholt BF, Phan MN, Haydek JM. Optimization of light dosimetry for photodynamic therapy of Barrett's esophagus: efficacy vs. incidence of stricture after treatment. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:13-8.
25. Prasad GA, Wang KK, Buttar NS, Wongkeesong LM, Lutzke LS, Borkenhagen LS. Predictors of stricture formation after photodynamic therapy for high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:60-6.

Bibliografía recomendada

Petersen BT, Chuttani R, Croffie J, DiSario J, Liu J, Mishkin D, et al. Photodynamic therapy for gastrointestinal disease. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:927-32.

Artículo de revisión en el que se abordan los aspectos técnicos más relevantes del tratamiento fotodinámico, así como sus indicaciones clínicas.

Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, Canto MI, Burdick S, Haggitt RC, et al; International Photodynamic Group for High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:488-98.

Estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado donde el tratamiento fotodinámico, utilizando porfímero de sodio en combinación con tratamiento antisecretores gástrico, demuestra una disminución significativa del riesgo de adenocarcinoma en pacientes con esófago de Barrett y displasia de grado alto.

Pech O, Gossner L, May A, Rabenstein T, Vieth M, Stolte M, et al. Long-term results of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for superficial Barrett's cancer and high-grade intraepithelial neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:24-30.

Serie de pacientes diagnosticados de esófago de Barrett con displasia de grado alto o adenocarcinoma intramucoso que se tratan con tratamiento fotodinámico (5-ALA) y en los que se realiza seguimiento a largo plazo. El tratamiento fotodinámico demuestra ser una alternativa segura y eficaz frente al tratamiento quirúrgico.

Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebethuth J, Mansmann U, Huster D, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology.* 2003;125:1355-63.

Estudio prospectivo y aleatorizado donde el tratamiento fotodinámico, como tratamiento complementario a la colocación de prótesis en la vía biliar, demuestra tener un impacto significativo en la supervivencia y la calidad de vida de pacientes con colangiocarcinoma, que no son tributarios de tratamiento quirúrgico.