

Eficacia clínica de la terapia fotodinámica por 5-ALA tópico en el manejo onco-preventivo de lesiones de leucoplasia oral. Una revisión sistemática

Clinical efficacy of topical 5-ALA photodynamic therapy in the onco-preventive management of oral leukoplakia lesions. A systematic review

Presentado: 6 de febrero de 2022

Aceptado: 15 de julio de 2022

Publicado: 31 de agosto de 2022

Juan D. Cárdenas Campoverde,^a  David I. Ayala,^a  María de Lourdes Rodríguez Coyago^b ^aPregrado de la Facultad de Odontología, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador^bClínica de Diagnóstico, Prevención y Urgencias, Facultad de Odontología, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador

Resumen

Objetivo: La leucoplasia oral es el desorden maligno de la mucosa bucal más prevalente a nivel global y su manejo clínico sigue siendo un desafío. Se llevó a cabo una revisión sistemática para determinar la eficacia clínica de la terapia fotodinámica mediada por ácido 5-aminolevulínico tópico como una alternativa de quimio-prevención para las diferentes formas clínicas de la leucoplasia oral.

Materiales y métodos: Empleando términos MeSH, se realizó una búsqueda exhaustiva en diferentes bases digitales de ensayos clínicos publicados en inglés en los últimos 30 años acerca del uso de la terapia fotodinámica mediada por ácido 5-aminolevulínico tópico como fotosensibilizador, y radiación láser de baja intensidad o luz LED como posibles fuentes de iluminación.

Resultados: La revisión sistematizada que aplicó la guía PRISMA mostró una eficacia del 88,6% para este modo

de fototerapia en el manejo de leucoplasias orales, con un 60,7% de respuesta completa y 27,9% de respuesta parcial. Además, el tamaño de efecto fue mayor para las formas clínicas homogéneas con cambios displásicos, independientemente del tipo de fuente de luz. La ausencia de respuesta fue del 11,4%, pero la evidencia empleada en este análisis fue moderada.

Conclusión: La terapia fotodinámica mediada por ácido 5-aminolevulínico tópico parece ser una alternativa útil en el manejo onco-preventivo de lesiones de leucoplasia oral. Sin embargo, es recomendable ejecutar ensayos clínicos controlados y aleatorizados con metodologías homogéneas que permitan generar un meta-análisis con un alto nivel de evidencia.

Palabras claves: ácido 5-aminolevulínico, ensayos clínicos, leucoplasia oral, terapia fotodinámica.

Abstract

Aim: Oral leukoplakia is globally the most prevalent malignant disorder of the oral mucosa and its clinical management remains a challenge. A systematic review was carried out to determine the clinical efficacy of photodynamic therapy mediated by topical 5-aminolevulinic acid as an alternative for chemoprevention in the different clinical forms of oral leukoplakia.

Materials and methods: Using MeSH terms, an exhaustive search was carried out in different digital databases of clinical trials published in English in the last 30 years on the use of photodynamic therapy mediated by topical 5-ami-

nolevulinic acid as a photosensitizer, and low-intensity laser radiation or LED light as possible lighting sources.

Results: The systematized review using PRISMA guidelines showed an efficacy of 88.6% for this mode of phototherapy in the management of oral leukoplakias, based on 60.7% of complete response and 27.9% of partial response. In addition, the effect size was larger in homogeneous clinical forms with dysplastic changes, regardless of the type of light source. There was an 11.4% of absence of response, but the evidence used in this analysis was moderate.

Conclusion: Photodynamic therapy mediated by topi-

cal 5-aminolevulinic acid seems to be a useful alternative in the onco-preventive management of oral leukoplakia lesions. However, it is recommendable to perform controlled and randomized clinical trials with homogeneous methodologies that

allow the generation of a meta-analysis with a high level of evidence.

Key words: 5-aminolevulinic acid, clinical trials, oral leukoplakia, photodynamic therapy.

Introducción

Cada año, alrededor de 200.000 nuevos casos de carcinoma oral de células escamosas son diagnosticados a nivel global.^{1,2} Aún con los avances en la terapéutica y la patogénesis molecular del cáncer oral, la incidencia del carcinoma escamocelular de lengua ha mostrado un incremento alrededor del mundo en los últimos años.³⁻⁵ El cáncer oral es un proceso de larga evolución, precedido en un alto porcentaje de casos por lesiones precancerosas (hoy llamadas desórdenes potencialmente malignos) de la mucosa bucal.⁶

La leucoplasia oral (LO) sigue siendo el desorden potencialmente maligno de la mucosa bucal más prevalente a nivel global, por eso es imprescindible aplicar estrategias óptimas de prevención poco invasivas, especialmente en las formas clínicas de LO con mayor riesgo de transformación.⁶⁻¹⁰ La terapia fotodinámica tópica (TFD tópica) ha sido propuesta como una estrategia de quimio-prevención, al igual que otras alternativas no quirúrgicas como el tratamiento con bleomicina, ácido retinoico, adenovirus e inhibidores de ciclooxigenasa.¹¹

Cuatro revisiones sistemáticas relacionadas al tema propuesto han sido publicadas hasta el momento, la última en el año 2019.¹¹⁻¹⁴ Sin embargo, ninguna de ellas basa sus conclusiones en un robusto análisis estadístico. Aún no se ha podido llegar a un consenso sobre el impacto de variables clínico-patológicas en la respuesta de las lesiones de LO a la TFD tópica. El presente trabajo se propone realizar una revisión sistemática de ensayos clínicos publicados en los últimos 30 años sobre la eficacia de la TFD tópica mediada con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) en el control de lesiones de leucoplasia oral, con la finalidad de aportar a los médicos clínicos de cabeza y cuello más información y criterios de decisión a la hora de elegir esta terapia como tratamiento no quirúrgico en el manejo de lesiones cancerizables como la LO.

De acuerdo con la normativa *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses* (PRISMA),¹⁵ la pregunta central de la presente revisión fue: ¿Es la terapia fotodinámica tópica mediada por 5-ALA una alternativa quimio-preventiva efectiva en el manejo de las lesiones de leucoplasia oral,

independientemente de los parámetros clínico-patológicos (tipo clínico de leucoplasia y grado de displasia) y tipo de fuente de luz?

Materiales y métodos

Basados en la guía PRISMA,¹⁵ se realizó una búsqueda electrónica en cuatro bases de datos digitales (*PubMed, Science Direct, Cochrane, Embase*) para la recopilación de artículos científicos publicados durante el período 1991-2021. Se utilizaron términos MeSH¹⁶ en todos los campos para maximizar los resultados durante la investigación. Solo se tuvieron en cuenta las publicaciones en inglés y los artículos duplicados en más de una base de datos se consideraron una sola vez.

De acuerdo a la pregunta central de la investigación para orientar la búsqueda se utilizó la estrategia de la pregunta PICO, y se definió **P**: pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de leucoplasia oral; **I**: terapia fotodinámica mediada por 5-ALA tópica; **C**: fuente de luz, patrón clínico, grado de displasia epitelial; **O**: tasa clínica de eficacia y tasa clínica de fracaso.

El criterio de elegibilidad o inclusión de los datos fue: ensayos clínicos o estudios de intervención publicados en texto completo en los últimos 30 años (1991-2021) en idioma inglés, obtenidos de las bases de datos *PubMed-Medline, Science Direct, Cochrane Library y Embase*. Se incluyeron estudios de intervención (controlados o no controlados, con o sin método de cegamiento) que evaluaran la eficacia clínica de la terapia fotodinámica mediada por ácido 5-ALA tópico como fotosensibilizado (TFD tópica 5-ALA) y bajo radiación láser de baja intensidad (LBI) o luz LED como posibles fuentes de iluminación (fig. 1). Todos los artículos científicos que cumplían con los criterios de elegibilidad propuestos estaban disponibles en texto completo.

Los criterios de exclusión utilizados fueron: reportes de caso, cartas al editor, artículos de revisión, revisiones sistemáticas, revisiones de literatura, estudios analíticos, estudios experimentales preclínicos e *in vitro*, y artículos no ajustados al tema propuesto para esta investigación (fig. 1).

Selección y evaluación de estudios

La búsqueda dirigida por palabras claves condujo a la selección de 17 estudios publicados en los últimos treinta años. Los mismos fueron leídos en texto completo y evaluados independientemente en relación con los criterios de elegibilidad. Una reunión de consenso fue realizada para discutir diferencias entre los revisores después de la evaluación. En base a dicha discusión, 11 artículos fueron incluidos en el análisis cualitativo, y de 5 a 9 ensayos se utilizaron en el análisis cuantitativo. 6 artículos fueron omi-

tidos por no cumplir íntegramente con los criterios de inclusión propuestos en esta investigación: por ejemplo, en el tratamiento se utilizaba un fotosensibilizador distinto al 5-ALA, la administración no era tópica, o se trataban desórdenes potencialmente malignos diferentes a la LO (fig. 1).

Análisis de los datos

Dos revisores (CJ y AD) realizaron la extracción de los datos independientemente. La información obtenida de los estudios aceptados fue tabulada de

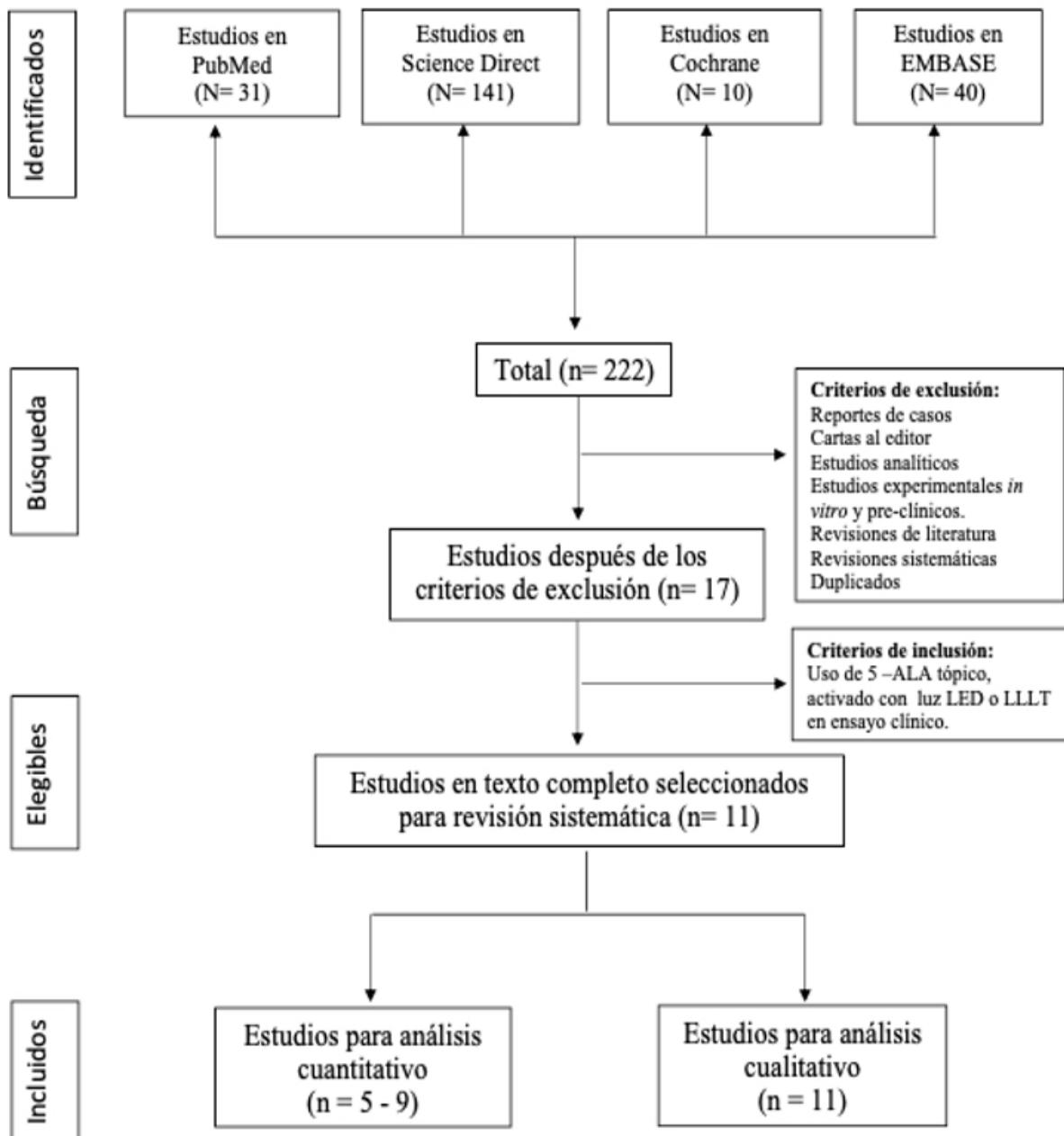


Figura 1. Búsqueda y selección de literatura según la guía PRISMA.

acuerdo con las características demográficas de los participantes, la localización de LO, el período de seguimiento, los principales resultados, la recurrencia, la calidad de los estudios y los parámetros de TFD. Todos los datos extraídos fueron verificados de forma cruzada por los revisores y el director de la investigación (RL). Las diferencias de criterios fueron discutidas entre los participantes hasta llegar a un acuerdo.

Evaluación del riesgo de sesgo

Para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo se utilizaron las directrices Cochrane¹⁸, la guía SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)¹⁷ y el modelo GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*).¹⁹

Recopilación de datos y análisis estadístico

Los datos se organizaron y procesaron en tablas utilizando el software Microsoft Excel (Versión 2010). Luego del procesamiento de los datos, el siguiente paso de la investigación fue resumir la información relevante para determinar por análisis de asociación el impacto de las variables clínico-patológicas en el tamaño del efecto generado por la TFD tópica 5-ALA en el manejo de las lesiones de LO.

Para determinar la consistencia entre los estudios seleccionados, se realizó una comparación de medias para la variable respuesta denominada “tasa de eficacia clínica” en función de una variable explicativa “diseño de estudio” con dos niveles (estudios controlados versus no controlados). La hipótesis nula de igualdad de medias poblacionales se puso a prueba con un nivel de significación de 0,05 y un nivel de confianza del 95% mediante la prueba t de Student para dos muestras independientes, tras evaluar los supuestos de normalidad de distribución y homocedasticidad para la variable respuesta con un gráfico QQ Plot, el test Shapiro-Wilk y la prueba F de igualdad de variantes.

Para responder a la pregunta central de la investigación, se utilizó un modelo estadístico de comparación de medias con la prueba t de Student de dos colas para dos muestras independientes en función de una variable categórica, previa validación de supuestos de normalidad y homocedasticidad. Los resultados de la prueba t fueron validados por ANOVA de un factor. Ante la falta de homogeneidad de varianzas, la comparación de medias se efectuó con un análisis no paramétrico con el test de Kruskal Wallis. La relación entre las dos variables cuantitativas fue determinada por el test de correlación de Pearson,

con un nivel de significación de 0,05 y un nivel de confianza del 95%.²⁰ El análisis estadístico fue realizado con el software InfoStat (Versión 2020) de la Universidad Nacional de Córdoba.

Resultados

Características generales de los estudios incluidos

Un total de 17 citaciones se obtuvieron tras la búsqueda con palabras, utilizando los criterios de exclusión como filtro. De ellos, 11 cumplían los criterios de elegibilidad propuestos en esta investigación y accedieron a la etapa de lectura completa y extracción de datos (fig. 1). El riesgo de sesgo en los estudios elegidos fue evaluado utilizando las directrices Cochrane, obteniendo un 100% de estudios con alto riesgo de sesgo. La calidad global de la evidencia, según criterios estandarizados GRADE, resultó ser moderada en función de la ausencia de heterogeneidad inter-estudio respecto al desenlace principal (T: 0,34/ $p = 0,7382$). El tamaño del efecto fue grande, con una tasa de respuesta media estimada del 55% (IC95% 23-83%) para la TFD tópica 5-ALA.

De las 11 investigaciones seleccionadas, ocho fueron estudios clínicos sin comparación y solo tres usaron un diseño controlado aleatorizado: uno de ellos comparando la eficacia de la TFD tópica 5 ALA frente a la crioterapia; el segundo comparando la eficacia de la TFD tópica con luz LED frente a la misma terapia con luz láser; y el tercero comparando la aplicación de TFD tópica 5-ALA en un esquema de una vez por semana frente a dos veces por semana. Ningún ensayo clínico controlado y aleatorizado ha sido reportado hasta el momento sobre el tema planteado en esta revisión.

Características de los pacientes y atributos clínico-patológicos de las lesiones leucoplasia oral

Un total de 427 pacientes, con una edad promedio de entre 50 y 52 años, y un rango etario de entre 18 y 89 años, y de los cuales el 64% fueron varones, recibieron TFD tópica 5-ALA y radiación láser o luz LED como fuente de luz (tabla 1).

En todos los estudios las lesiones de leucoplasia oral fueron confirmadas por diagnóstico clínico e histopatológico. De los 11 estudios analizados, 7 aportaron información sobre el patrón clínico de la lesión, registrando un total de 189 leucoplasias no homogéneas, leucoplasias verrugosas (LV) y eritroleucoplasias (EL); y 142 leucoplasias homogéneas,

Tabla 1. Características clínico-demográficas y resultados de los estudios incluidos

Autores y año de publicación	Pacientes	Rango de edad	Sexo (Hombres)	Seguimiento	Resultado del estudio	Recurrencia (%)
Kúblar, 1998	12	No registró	11	6-16 meses	CR: 5 PR: 4 NR: 3	0%
Aleksander Sleron, 2003	12	32-72	No registró	4-34 meses	CR: 10 PR: 0 NR: 2	8.33%
Aleksandra Kawczyk, 2012	48	32-75	20	4-34 meses	CR: 35 PR: 7 NR: 6	27.08
Hung Pin Lin, 2010	80	34-89	3	6-37 meses	CR: 78 PR: 2 NR: 0	10%
Chuan-Hang Yu, 2009	46	34-89	44	16-76 meses	CR: 42 PR: 4 NR: 0	22%
Kotya Naik Maloth, 2016	12	39-53	No registró	No registro	CR: 2 PR: 8 NR: 2	0%
Ying Han , Si Xu, 2019	29	18-80	11	3 meses	CR: 16 PR: 9 NR: 4	12%
Hsin-Ming Chen, 2005	32	30-73	30	3-12 meses	CR: 16 PR: 16 NR: 0	12.50%
Hsin-Ming Chen 2007	127	26-79	120	3-42 meses	CR: 44 PR: 56 NR: 27	2,27%
Niranzana Panneer Selvam, 2021	5	35-49	5	24 meses	CR: 2 PR: 2 NR: 1	0%
Gal Shafirstein, 2011	24	37-79	14	30-90 días	CR: 9 PR: 11 NR: 4	11.11%

CR= respuesta completa; PR= respuesta parcial; NR: sin respuesta.

que comprometían topográficamente sitios de mucosa bucal de revestimiento, mucosa queratinizada y mucosa especializada de la lengua. Del total de leucoplasias diagnosticadas, 163 presentaron evidencia histológica de cambios displásicos, los cuales fueron entre leves a moderados en el 83,9% de los casos. La respuesta de la lesión de LO al tratamiento fue la variable principal estudiada en la totalidad de estudios.

Parámetros vinculados a la TFD de los estudios incluidos

De los 11 estudios de intervención evaluados, el 63,6% emplearon como fuente de luz la radiación láser; con distintos principios activos (argón, diodo, xenón o helio-neón) y con longitudes de onda de entre 420 y 635 nm, ubicándose el tercer cuartil en 635 nm. Respecto a la dosis de radiación empleada, el

75% de los estudios aplicaron una densidad de potencia igual o menor a 150 mW/cm², con fluencias que oscilaron entre 8 y 180 J/cm². El 72,7% de los estudios emplearon una fluencia equivalente a 100 J/cm². El 75% de los estudios irradiaron el tejido por un tiempo igual o inferior a 16 minutos (en un rango de 3 a 60 minutos) en cada sesión de tratamiento, y aplicaron un total de 6 a 8 sesiones en el 54,5% de los casos. Respecto a la concentración del fotosensibilizador, el 90,9% de las intervenciones emplearon una concentración de 5-ALA de entre el 10 y el 20% (tabla 2).

Respuesta clínica obtenida en los estudios incluidos

Los resultados en todos los estudios se dividieron en tres categorías: respuesta completa (RC), res-

Tabla 2. Parámetros de la terapia fotodinámica en los estudios seleccionados

Autores	Concentración fotosensibilizador 5-ALA	Fuente de luz	Longitud de onda (nm)	Densidad de potencia (mW / cm ²)	Fluencia energética (J / cm ²)	Duración de la irradiación (segundos)	Frecuencia
Kúbler, 1998	20%	Láser argón	630	100	100	3600	No registró
Aleksander Sleron, 2003	10%	Láser argón	635	150	100	900	6-8 sesiones
Aleksandra Kawczyk, 2012	Grupo 1 (20%) Grupo 2 (10%)	Grupo 1 (Láser Diomed) Grupo 2 (Láser argón)	Grupo 1 (630) Grupo 2 (635)	No registró	100	900	6-8 sesiones
Hung-Pin Lin, 2010	20%	Luz laser	635	100	100	1000	6 sesiones
Chuan-Hang Yu, 2009	20%	Luz LED roja / Luz láser	635	100	100	1000	5 sesiones
Kotya Naik Maloth, 2016	98%	Luz LED azul	420	500	No registró	600	3 sesiones
Ying Han, 2019	20%	Láser HE-NE	632	500	90-180	180	No registró
Hsin-Ming Chen, 2005	20%	Luz LED roja	635	100	100	1000	6 sesiones
Hsin-Ming Chen, 2007	20%	Luz LED roja	635	100	100	1000	6 sesiones
Niranzana Panneer Selvam, 2021	10%	Láser Xenón	635	100	100	1000	6-8 sesiones
Gal Shafirstein, 2011	20%	Pulso de láser único (PDL)	585	No registró	No registró	No registró	No registró

puesta parcial (PR) y sin respuesta (NR). Del total de pacientes intervenidos con TFD tópica 5-ALA, el 60,7% demostraron respuesta completa al tratamiento, es decir, ausencia de signos compatibles con leucoplasia en examen clínico; el 27,9% respondió parcialmente, con una reducción en el diámetro máximo de la lesión mayor al 20%; por último, se observó ausencia de respuesta en el 11,4% de los pacientes intervenidos. En ningún estudio se informó progresión de la enfermedad en un paciente estudiado. De los 11 ensayos clínicos evaluados, tres no presentaban casos de enfermedad recurrente y la tasa de recurrencia promedio calculada para la totalidad de los estudios fue menor al 10%. Ante estos datos, se propuso evaluar si la respuesta clínica de las lesiones de LO a la TFD tópica 5-ALA era dependiente de parámetros físicos como la fuente de luz o los aspectos clínico-patológicos de la leucoplasia (patrón semiológico y displasia epitelial).

El impacto de la fuente de luz (láser o luz LED) en la respuesta de LO fue evaluado por ANOVA no paramétrico (test de Kruskal Wallis) para dos mues-

tras independientes. Si bien el valor de P no permitió rechazar la hipótesis nula de igualdad de medias poblacionales ($p=0,4643$), evidenciando que ambos tratamientos tienen igual impacto clínico, la variabilidad en el grupo tratado con luz LED fue muy amplia (fig. 2). Similares resultados se obtuvieron al realizar el análisis con la variable denominada “tasa de fracaso clínico”.

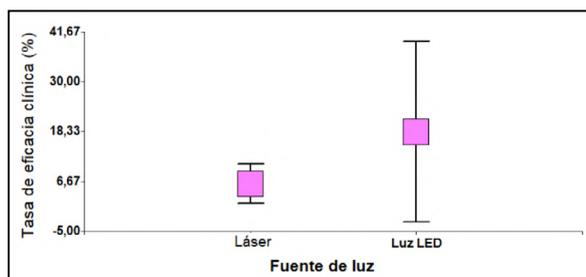


Figura 2. Media y desvío estándar para la variable “Tasa de eficacia clínica (%)” en función de la fuente de luz empleada. El análisis estadístico por ANOVA no paramétrico generó un valor estadístico de $H=0,69$ con un valor de $p=0,4643$. Los datos fueron obtenidos a partir de 8 estudios, empleando un nivel de confianza del 95% y un nivel de significación de 0,05.

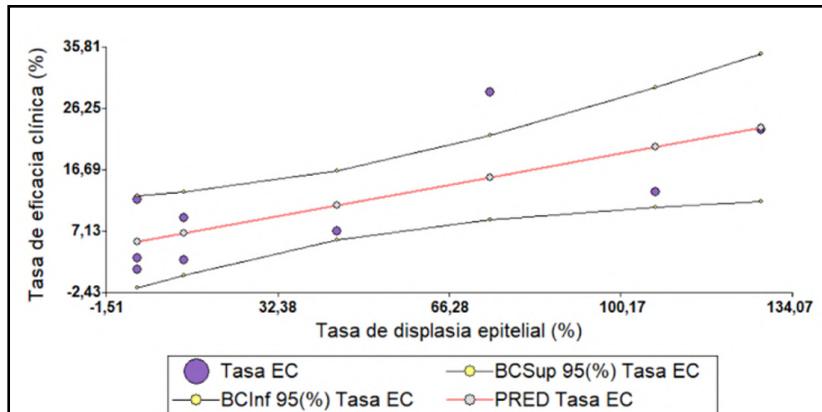


Figura 3. Correlación lineal y positiva entre las variables “Tasa de eficacia clínica (%)” y “Tasa de displasia epitelial (%)”, evidenciada gráficamente por el diagrama de dispersión. Los datos mostrados provienen de 9 ensayos clínicos, empleando un nivel de confianza del 95% y un nivel de significación de 0,05. Tasa EC: valor observado para la variable tasa de eficacia clínica; BCInf 95%): banda de confianza inferior para la tasa de eficacia clínica; BCSup 95%): banda de confianza superior para la tasa de eficacia clínica; PRED Tasa EC: valor predicho para la variable tasa de eficacia clínica.

La relación entre el efecto (eficacia clínica) y la tasa de displasia epitelial fue evaluada por el test de correlación de Pearson, obteniendo un coeficiente de 0,73 y un valor de p de 0,0248. Es por esto que se rechazó la hipótesis nula para la inexistencia de una relación lineal. El valor obtenido para el coeficiente de Pearson demuestra una relación positiva y lineal entre ambas variables, indicando que sólo el 27% de la variabilidad en la tasa de eficacia clínica no puede ser explicada por la tasa de displasia epitelial (fig.3). La relación entre el efecto y el patrón clínico de LO fue analizado inicialmente a través de un gráfico de perfiles para determinar la tendencia de los datos, obteniendo una diferencia en la media de los grupos evaluados. Para confirmar que tal diferencia no era azarosa, se puso a prueba la hipótesis alternativa (que el impacto de la TFD tópica 5-ALA en las lesiones de LO varía según el tipo clínico) mediante una prueba t de Student de dos colas para dos muestras independientes, validada posteriormente con ANOVA de un factor bajo el modelo de comparación de medias; obteniendo en ambas pruebas un valor de $p < 0,001$, con un nivel de confianza del 95% (fig. 4).

Discusión

La TFD tópica es un tratamiento alternativo mínimamente invasivo que ha demostrado una alta selectividad y repetitividad en el tratamiento de lesiones potencialmente malignas como la LO.¹⁴ En el presente estudio, revisamos la literatura relevante sobre la eficacia de la TFD tópica 5-ALA en el tratamiento

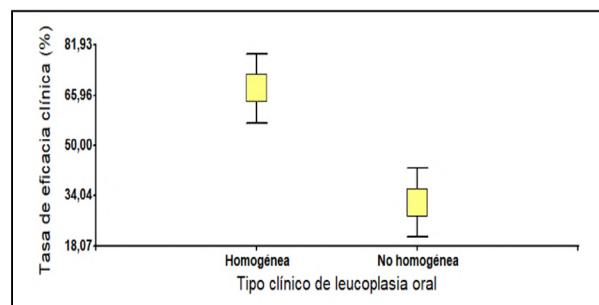


Figura 4: Media y desviación estándar para la variable respuesta “Tasa de eficacia clínica (%)” en función de la variable explicativa “Tipo clínico de leucoplasia oral”. Se observa una diferencia entre las medias de los grupos, con varianzas similares y ausencia de datos atípicos. Prueba t de Student ($T: 5,28$) y ANOVA de un factor ($F: 27,90$ /valor $p=0,0007$). Los datos provienen del procesamiento de 5 ensayos clínicos, empleando un nivel de confianza del 95% y un nivel de significación de 0,05.

de LO. La suma de la tasa de respuesta completa y la tasa de respuesta parcial fue del 88,6%. Li *et al.*¹² obtuvieron una tasa de éxito del 76,1%, demostrando una tasa efectiva alta del tratamiento en general. Sin embargo, Vohra *et al.*²¹ observaron una respuesta completa en un 27 a 100% de las lesiones premalignas, mencionando que la resolución completa ocurrió únicamente en algunos tipos específicos de desórdenes. El 5-ALA es un fotosensibilizador de segunda generación, con un peso molecular bajo, un período corto de fototoxicidad (de 24 a 48 horas) y buena penetración tisular. Dada su versatilidad, es el más utilizado para el tratamiento de LO por TFD tópica,

ya que se puede administrar por vía intravenosa o tópica.¹⁴

En este estudio se obtuvo una relación lineal y positiva entre la tasa de eficacia clínica y la tasa de displasia epitelial (fig. 3); lo que sugiere que las leucoplasias que más se benefician de la TFD tópica 5-ALA son las leucoplasias displásicas. Este resultado es concordante con las observaciones de Lin *et al.*²² y Yu *et al.*²³ Según estos autores, el epitelio displásico puede retener más 5-ALA que el epitelio hiperplásico, y la capa de queratina más fina de las eritroleucoplasias displásicas solo tiene un efecto mínimo en la reducción de la intensidad de la luz.^{22,23} Si bien Han *et al.*²⁴ no demostraron una asociación significativa entre el grado de displasia epitelial y la eficacia clínica global de la TFD tópica 5-ALA, en ese estudio se observó que las LO con displasia moderada y severa requieren un menor tiempo de irradiación para alcanzar una respuesta clínica completa, en comparación con las leucoplasias con o sin displasia leve.

Respecto a la relación entre el efecto (eficacia clínica) y el patrón clínico de LO, en el presente estudio se obtuvo una tasa de eficacia significativamente mayor para las leucoplasias homogéneas respecto de las no homogéneas (fig. 4). Este resultado es concordante con los hallazgos de Han *et al.*,²⁴ que indicaban un mayor beneficio de esta terapia para las leucoplasias orales homogéneas.

Los tratamientos de fototerapia pueden efectuarse con luz LED o radiación láser, ya que ambas opciones emiten fotones para producir luz. La luz LED es más dispersa y multidireccional, mientras que la luz láser es altamente enfocada y monocromática, lo que le da mayor eficiencia a la hora de convertir energía eléctrica en luminosa. Esto sucede porque las emisiones de los fotones están estimuladas por la superficie espejada de los dispositivos láser, que refleja los fotones hacia el campo eléctrico para generar un nuevo ciclo de electrones excitados que liberan energía, convirtiéndose en nuevos fotones. Una vez que se liberan suficientes fotones, una cavidad de escape de luz permite que se emita un rayo de luz láser estrecho, brillante y enfocado. La elección de la fuente de luz depende de varios factores, como el tipo de lesión (características del tejido, tamaño, ubicación y accesibilidad), el espectro de absorción y el costo y la disponibilidad de los distintos sistemas de luz.^{25,26}

El impacto de la elección de la fuente de luz en la respuesta de leucoplasia oral fue evaluado por ANO-

VA no paramétrico (test de Kruskal Wallis) para dos muestras independientes, obteniendo tasas de eficacia y fracaso clínico promedio similares. El resultado obtenido concuerda con la revisión sistemática de Figueira *et al.*²⁷ Sin embargo, la variabilidad en el grupo denominado “Luz LED” fue muy amplia (fig. 2), lo que sugiere que una TFD tópica efectuada con luz láser generaría respuestas clínicas más homogéneas y predecibles en pacientes con LO. Hasta el momento no se habían encontrado estudios que reportaran esta diferencia en el impacto clínico entre la luz LED y la luz láser para TFD tópica 5-ALA.

Las debilidades del presente estudio se restringen al bajo tamaño muestral, ya que las investigaciones relativas al tema propuesto son escasas, y al posible sesgo por la no incorporación de estudios en español. Se requiere de un mayor número de ensayos clínicos con metodologías homogéneas y bajo riesgo de sesgo para efectuar investigaciones secundarias más robustas que puedan conducir a la generación de un meta-análisis certero.

Conclusiones

La TFD tópica 5-ALA parece ser una alternativa útil en el manejo onco-preventivo de lesiones de leucoplasia oral. Si bien no hay evidencias para asegurar que la eficacia clínica de esta terapia dependa del tipo de fuente de luz (láser o luz LED), el tratamiento con luz LED demostró amplia variabilidad en las observaciones. Es por esto que es recomendable el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados con metodologías más homogéneas que permitan confirmar la ausencia de verdaderas diferencias. Esta investigación obtuvo resultados que sugieren que la respuesta clínica de las leucoplasias orales al tratamiento con TFD tópica 5-ALA difiere significativamente entre las distintas formas clínicas de LO y el grado de displasia epitelial.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con este artículo científico

Fuentes de financiamiento

Este estudio fue financiado exclusivamente por los autores.

Declaración de roles de autoría

MLRC contribuyó en la concepción de la idea, diseño del estudio y al análisis e interpretación de los datos. Todos los autores participaron en el proceso de investigación, recolección de los datos, redacción, revisión crítica, aprobaron la versión final y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito.

Identificadores ORCID

JDCC  0000-0001-5773-0774

DIA  0000-0001-8514-1360

MLRC  0000-0002-0220-8070

Referencias

- Pannone G, Santoro A, Papagerakis S, Muzio LL, De Rosa G, Bufo P. The role of human papillomavirus in the pathogenesis of head & neck squamous cell carcinoma: an overview. *Infect Agent Cancer* 2011;6:4. <https://doi.org/10.1186/1750-9378-6-4>
- Sankunny M, Parikh RA, Lewis DW, Gooding WE, Saunders WS, Gollin SM. Targeted inhibition of ATR or CHEK1 reverses radioresistance in oral squamous cell carcinoma cells with distal chromosome arm 11q loss. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;53:129-44. <https://doi.org/10.1002/gcc.22125>
- Patel SC, Carpenter WR, Tyree S, Couch ME, Weissler M, Hackman T, et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol* 2011;29:1488-94. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.7883>
- Ghantous Y, Abu Elnaaj I. [Global incidence and risk factors of oral cancer]. *Harefuah* 2017;156:645-9.
- Miranda-Filho A, Bray F. Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth. *Oral Oncol* 2020;102:104551. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104551>
- Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:582-90. <https://doi.org/10.1016/J.OOOO.2018.03.011>
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and Maxillofacial Pathology, 3ª ed., St Louis, Saunders, 2008, pp. 453-9.
- Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral pre-cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518-39.
- Yen AMF, Chen SC, Chang SH, Chen THH. The effect of betel quid and cigarette on multistate progression of oral pre-malignancy. *J Oral Pathol Med* 2008;37:417-22. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00652.x>
- Hsue SS, Wang WC, Chen CH, Lin CC, Chen YK, Lin LM. Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. *J Oral Pathol Med* 2006;36:25-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2006.00491.x>
- Chau L, Jabara JT, Lai W, Svider PF, Warner BM, Lin H-S, et al. Topical agents for oral cancer chemoprevention: A systematic review of the literature. *Oral Oncol* 2017;67:153-9. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.02.014>
- Li Y, Wang B, Zheng S, He Y. Photodynamic therapy in the treatment of oral leukoplakia: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2019;25:17-22. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.10.023>
- Gondivkar SM, Gadbaile AR, Choudhary MG, Vedpathak PR, Likhitkar MS. Photodynamic treatment outcomes of potentially-malignant lesions and malignancies of the head and neck region: A systematic review. *J Investig Clin Dent* 2017;9:e12270. <https://doi.org/10.1111/jicd.12270>
- Chen Q, Dan H, Tang F, Wang J, Li X, Cheng J, et al. Photodynamic therapy guidelines for the management of oral leucoplakia. *Int J Oral Sci* 2019;11:1-5. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0047-0>
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Murlow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev* 2021;10:89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
- Pinillo León AL, Cañedo Andalia R. El MeSH: una herramienta clave para la búsqueda de información en la base de datos Medline. *Acimed* 2005[citado el 6 de Junio de 2022];13:1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1024-94352005000200006&script=sci_arttext&tlng=pt
- Petrisor B, Keating J, Schemitsch E. Grading the evidence: levels of evidence and grades of recommendation. *Injury* 2006;37:321-7. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2006.02.001>
- Shuster JJ. Cochrane handbook for systematic reviews for interventions, Version 5.1.0, published 3/2011. Julian PT Higgins and Sally Green, Editors. *Res Synth Methods* 2011;2:126-30. <https://doi.org/10.1002/jrsm.38>
- Sanabria AJ, Rigau D, Rotaache R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Atención primaria* 2015;47:48-55. <http://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.013>
- Kauermann G. AGRESTI, ALAN. Foundations of linear and generalized linear models. Hoboken: Wiley. *Biometrics* 2017;73:1060-1. <https://doi.org/10.1111/biom.12759>
- Vohra F, Al-Kheraif AA, Qadri T, Hassan MIA, Ahmed A, Warnakulasuriya S, et al. Efficacy of photodynamic therapy in the management of oral premalignant lesions. A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2015;12:150-9. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.10.001>
- Lin HP, Chen HM, Yu CH, Yang H, Wang YP, Chiang CP. Topical photodynamic therapy is very effective for oral verrucous hyperplasia and oral erythroleukoplakia. *J Oral Pathol Med* 2010;39:624-30. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00935.x>
- Yu CH, Lin HP, Chen HM, Yang H, Wang YP, Chiang CP. Comparison of clinical outcomes of oral erythroleukoplakia treated with photodynamic therapy using either light-emitting diode or laser light. *Lasers Surg Med* 2009;41:628-33. <https://doi.org/10.1002/lsm.20841>
- Han Y, Xu S, Jin J, Wang X, Liu X, Hua H, et al. Primary clinical evaluation of photodynamic therapy with oral leu-

- koplakia in Chinese patients. *Front Physiol* 2019;9:1911. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01911>
25. Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2000;1:212-9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(00\)00166-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(00)00166-2)
26. Saini R, Poh CF. Photodynamic therapy: a review and its prospective role in the management of oral potentially malignant disorders. *Oral Dis* 2012;19:440-51. <https://doi.org/10.1111/odi.12003>
27. Figueira JA, Veltrini VC. Photodynamic therapy in oral potentially malignant disorders—Critical literature review of existing protocols. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2017;20:125-9. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.09.007>

Cómo citar este artículo

Cárdenas Campoverde JD, Ayala DI, Rodríguez Coyago ML. Eficacia clínica de la terapia fotodinámica por 5-ALA tópico en el manejo onco-preventivo de las lesiones de leucoplasia oral. Una revisión sistemática. *Rev Asoc Odontol Argent* 2022;110:e1100821. <https://doi.org/10.52979/raoa.1100821.1188>

Contacto:

MARÍA DE LOURDES RODRÍGUEZ COYAGO
maria.rodriguez84@ucuenca.edu.ec