

Seguimiento a largo plazo de angiofibromas tratados con láser de CO₂ en 23 pacientes con esclerosis tuberosa

Paulina Belmar, Pablo Boixeda, Ofelia Baniandrés, Manuel Fernández-Lorente y José M.^a Arrazola

Servicio de Dermatología y Venereología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Resumen.—*Introducción.* La esclerosis tuberosa es una enfermedad autosómica dominante que determina la formación de hamartomas en múltiples órganos. Los cambios cutáneos son una de las características primarias de esta enfermedad. Dentro de éstos, los angiofibromas constituyen una forma común de presentación que causa importantes problemas cosméticos y médicos. El láser de CO₂ se ha utilizado satisfactoriamente en el tratamiento de estas lesiones, pero existen escasos estudios que evalúen sus resultados a largo plazo. El objetivo de nuestro estudio es valorar la respuesta del tratamiento de los angiofibromas en el largo plazo.

Métodos. Se realizó un estudio retrospectivo en 23 pacientes con angiofibromas tratados con láser de CO₂. Los pacientes fueron tratados entre los años 1991 y 2000 inclusive con láser de CO₂ continuo o superpulsado. Clasificamos los angiofibromas de acuerdo a su tamaño, resultados iniciales del tratamiento y edad de los pacientes (< 20 años y 20 años o más).

Resultados. El rango de edad varió entre 12 y 39 años, con una media de 22,5 años. Después del tratamiento los pacientes fueron controlados durante un periodo de 6 meses a 10 años. En el análisis a largo plazo encontramos que un 30,1% mantuvo el resultado inicial y el 60,9% mostró diferentes grados de recidiva con un tiempo medio de recurrencia de 3 años. Cuando analizamos los resultados a largo plazo según tamaños de angiofibromas, resultado inicial y edad de los pacientes, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos. El análisis de supervivencia, con curvas de Kaplan-Meier, de los grupos de edad mostró que los pacientes más jóvenes (< 20 años) recayeron antes que los de mayor edad (rango logarítmico 4,01 y $p < 0,05$).

Conclusiones. El tratamiento con láser de CO₂ logra buenos resultados a corto plazo. Por otro lado, uno de los mayores problemas es la recaída en el largo plazo, ya que probablemente debido a la naturaleza de las lesiones, éstas no se pueden eliminar permanentemente. Este trabajo coincide con estudios previos que no han encontrado factores que permitan predecir la recurrencia de las lesiones. Sin embargo, podemos concluir que los pacientes de mayor edad recaen más tardíamente y tienen por tanto mejores resultados cosméticos a largo plazo.

Palabras clave: esclerosis tuberosa, angiofibromas, tratamiento, láser.

LONG-TERM FOLLOW UP OF ANGIOFIBROMAS TREATED WITH CO₂ LASER IN 23 PATIENTS WITH TUBEROUS SCLEROSIS

Abstract.—*Introduction.* Tuberous sclerosis is an autosomal dominant disease in which hamartomas form in multiple organs. Cutaneous changes are one of the primary characteristics of this disease. These include angiofibromas (AF), a common form of presentation that causes significant cosmetic and medical problems. The CO₂ laser has been used satisfactorily in treating these lesions, but there are few studies that evaluate its long-term results. The aim of our study is to assess the long-term response of the treatment of angiofibromas.

Methods. A retrospective study was carried out on 23 patients with angiofibromas treated with CO₂ laser. The patients were treated between 1991 and 2000, inclusive, with continuous or superpulsed CO₂ laser. We classified the angiofibromas by size, initial treatment results and patients' ages (< 20 years and 20 years or older).

Results. Ages ranged from 12 to 39 years, with a median age of 22.5 years. After treatment, patients were followed up for a period of six months to 10 years. In the long-term analysis, we found that 30.1% maintained the initial result, and 60.9% showed different degrees of recurrence, with a mean recurrence time of 3 years. When we analyzed the long-term results by the size of the angiofibromas, initial result and patients' ages, we found no statistically significant differences among the different groups. The survival analysis of the age groups, with Kaplan-Meier curves, showed that the youngest patients (< 20 years) had earlier recurrences than the older ones (logarithmic range 4.01 and $p < 0.05$).

Conclusions. CO₂ laser treatment achieves good short-term results. On the other hand, one of the biggest problems is recurrence over the long term; this is probably due to the fact that, because of their nature, these lesions cannot be eliminated permanently. This work coincides with earlier studies which found no factors that would make it possible to predict the recurrence of the lesions. However, we can conclude that recurrence takes place at a later date in older patients, and therefore they have better cosmetic results over the long term.

Key words: tuberous sclerosis, angiofibromas, treatment, laser.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis tuberosa es una entidad clínica que se clasifica dentro de las facomatosis o síndromes neurocutáneos. Su prevalencia se estima entre 1/5.800 y 1/15.000, lo que la convierte en una de las enfermedades genéticas más frecuentes, que ocupan el segundo lugar dentro del grupo de las facomatosis¹. No tiene predilección por sexo ni raza y la mayoría de los

Correspondencia:
Paulina Belmar. Servicio de Dermatología.
Hospital Ramón y Cajal. Zurbarán, 11.
Galapagar-La Navata.
28420 Madrid. España.
pbelmarf@hotmail.com

Recibido el 7 de octubre de 2004.
Aceptado el 14 de julio de 2005.

diagnósticos se realizan entre los 6 y 16 años de edad. Se caracteriza por la formación de múltiples hamartomas en casi todos los órganos o sistemas, entre los cuales los más frecuentemente afectados son la piel, el sistema nervioso, los ojos, el riñón y el corazón. Sin embargo, es una enfermedad de expresividad variable, y hay formas incompletas que escapan al desarrollo polivisceral. Encontraremos así, individuos gravemente afectados, mientras otros tienen sólo algunas de las manifestaciones clínicas.

La esclerosis tuberosa se transmite de forma autosómica dominante, aunque presenta un alto porcentaje de nuevas mutaciones las que alcanzan entre el 50 y 70 % de todos los casos². Se han identificado dos genes, *TSC1* y *TSC2*, localizados en los cromosomas 9q34 y 16p13.3³⁻⁵, que codifican 2 proteínas que interactúan entre sí, la hamartina y la tuberina, respectivamente, cuyas mutaciones determinan la pérdida de la regulación del ciclo celular y la diferenciación. La tuberina muestra una pequeña región homóloga al dominio catalítico de la proteína RAS GTPasa. La RAS forma parte de las proteínas que participan en la regulación de la proliferación y diferenciación celular. La pérdida de actividad de la tuberina llevaría a la activación de RAS en los tumores. Por otro lado, la hamartina puede actuar como una proteína supresora de tumores.

La esclerosis tuberosa es una enfermedad de expresividad variable, por lo que se prefiere hablar de ella como el *complejo esclerosis tuberosa*. Se han establecido unos criterios diagnósticos, que son revisados de forma periódica por la National Sclerosis Association⁶.

Dentro de las manifestaciones clínicas, las cutáneas se presentan en el 70-80 % de los casos. Las más características son las manchas acrómicas, los fibromas periungueales, las placas de Chagrin y los angiofibromas. Éstos, previamente llamados adenomas sebáceos, son una de las alteraciones más frecuentes (80-90 %). Aparecen entre los 3 y los 10 años y crecen hasta estabilizarse en la adolescencia, para persistir de por vida. Son pápulas duras, cupuliformes, de pequeño tamaño, localizadas en surcos nasolabiales, mejillas, mentón y frente. Histológicamente son lesiones constituidas por intensa fibrosis dérmica y dilataciones de los capilares. Estas lesiones provocan importantes alteraciones estéticas así como también hemorragia local o infecciones.

En el tratamiento de los angiofibromas se han utilizado diferentes modalidades terapéuticas que incluyen el curetaje, la dermoabrasión⁷, los *peeling* químicos, la criocirugía y los láseres. Los láseres más utilizados en este tratamiento han sido el láser de CO₂^{8,9}, láser de argón, de vapor de cobre¹⁰ y láser de colorante pulsado^{11,12} de los que se ha publicado numerosos éxitos terapéuticos. Estos tres últimos se han utilizado en aquellos angiofibromas en los que predomina el componente vascular.

En el presente trabajo, evaluamos el resultado a largo plazo (recidiva frente a no recidiva) del tratamien-

to con láser de CO₂ de los angiofibromas faciales en enfermos con esclerosis tuberosa, y establecemos posibles factores que puedan influir en los resultados a largo plazo, comparando diferentes parámetros, tales como tamaño de los angiofibromas, resultados iniciales y edad de tratamiento con el fin de establecer posibles factores que puedan influir en los resultados a largo plazo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo en la Unidad de Láser del Hospital Ramón y Cajal con el fin de evaluar el tratamiento con láser de CO₂ en 23 pacientes con angiofibromas faciales. Tratamos a 16 mujeres (69,6 %) y 7 hombres (30,4 %) entre los años 1991 y 2001 (tabla 1). Usamos el láser de CO₂ de emisión continua (Sharplan 1060; Laser Industries Ltd. Tel Aviv, Israel) y superpulsada que emite una longitud de onda de 10.600 nm. Se usó en el modo desfocalizado y con un diámetro de haz de 2 mm. Se trataron las lesiones de forma individual o en grupo, en 1 a 3 sesiones, utilizando potencias que variaron entre los 5 y 60 W, recibiendo de 1 a 4 pases hasta la destrucción macroscópica de las lesiones.

Inicialmente, se practicó una prueba terapéutica en un área de 2-3 cm² con anestesia local y, según respuesta, se programó el procedimiento con anestesia local o general. Para este estudio, los angiofibromas se dividieron de acuerdo a su tamaño (milímetros sobre la superficie cutánea) en tres grupos. Tipo 1: planos (< 1 mm), tipo 2: intermedios (1-3 mm), tipo 3: protuberantes (> 3 mm). Asimismo, la respuesta clínica se clasificó de acuerdo con el porcentaje de aplanamiento de las lesiones con respecto a su tamaño inicial. Definimos una respuesta como mínima si la reducción fue menor o igual al 25 %, moderada con reducciones entre el 26 y 50 %, buena entre 51-75 % y finalmente excelente si era mayor del 75 %.

Los resultados fueron evaluados independientemente por dos dermatólogos mediante fotografías clínicas tomadas antes del tratamiento, 2 meses después del tratamiento y posteriormente de forma periódica cada 6 meses a 1 año.

Definimos también como resultados a corto plazo los obtenidos antes de los 6 meses posteriores al tratamiento y a partir de los 6 meses como resultados a largo plazo. El seguimiento se realizó hasta la aparición de la primera recidiva o hasta el término del estudio si no se evidenció deterioro. Los resultados a largo plazo se clasificaron en dos grupos: sin recidiva, es decir, los que mantuvieron los resultados iniciales y recidiva si se observaron grados variables de crecimiento de los angiofibromas. Para el análisis por edad definimos dos grupos: uno integrado por los menores de 20 años (grupo 1) y el otro por los pacientes de 20 años o más (grupo 2).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y RESULTADOS

	Edad (años)	Tamaño de las lesiones ^a	Tipo de láser ^b	Número de sesiones	Resultado inicial ^c	Recidiva	Tiempo de recidiva	Tiempo de seguimiento ^d
1	15	2	CW 5-10 W	2	4	Sí	1 año	1 año
2	18	2	CW 10 W Argón 6,5-7 J/cm	3	4	Sí	1 año	1 año
3	24	2	SP 5 W	1	3	Sí	3 años	3 años
4	12	3	CW 5 W	1	3	No	No	10 años
5	22	2	CW 5 W SP 5W	2	1	No	No	9 años
6	14	2	CW 5 W	1	3	No	No	3 años
7	18	3	CW 15 W	1	3	Sí	5 años	5 años
8	19	3	CW 5 W	3	3	Sí	3 años	3 años
9	16	3	CW 5 W	3	4	Sí	3 años	3 años
10	20	3	CW 5 W	2	3	No	No	5 años
11	30	2	CW 5 W SP 5W	3	3	No	No	9 años
12	31	2	CW 5-8-15 W	3	3	Sí	2 años	2 años
13	30	3	CW 5 W DYE 10,5 J/cm 1,5 ms-7 mm	5	3	No	No	3 años
14	30	2	CW 5 W SP 5W	3	3	Sí	7 años	7 años
15	39	3	CW 5 W	1	4	No	No	8 años
16	16	3	CW 5-8 W SP 5 W	1	4	Sí	3 años	3 años
17	17	2	CW 5 W	1	4	Sí	7 años	7 años
18	25	2	SP 4 W-15 W	2	3	No	No	6 años
19	24	3	SP 5-7 W	1	4	Sí	6 años	6 años
20	22	3	CW 15-60 W	1	4	Sí	9 años	9 años
21	27	2	CW 3 W DYE 7 J/cm 1,5 ms-7 mm	1	3	No	No	2 años
22	16	2	CW 5 W DYE 8 J/cm 1,5 ms-7 mm	3	3	Sí	6 meses	6 meses
23	33	1	CW 2 W	1	4	No	No	4 años

^a1 (< 1 mm); 2 (1-3 mm); 3 (> 3 mm).

^bCW (láser de CO₂ continuo); SP (láser de CO₂ superpulsado).

^c4 (excelente); 3 (bueno); 2 (moderado); 1 (mínimo).

^dTiempo hasta el inicio de recidiva o periodo total de seguimiento si no hay recidiva.

En el análisis estadístico, los estudios de comparación entre variables se realizaron mediante tablas de contingencia y el estadístico exacto de Fisher. Para el análisis de recaída a lo largo del tiempo por grupo de edades se construyeron curvas de Kaplan-Meier (programa SPSS versión 10. SPSS Inc. Chicago).

RESULTADOS

El intervalo de edad de los pacientes tratados varió entre los 12 y los 39 años, con una media de 22,5 años. Inicialmente, 13 pacientes (56,4 %) tenían angiofibro-

mas tipo 1 y 2, es decir, con tamaños menores o iguales a 3 mm, y 10 pacientes (43,3 %) presentaban angiofibromas tipo 3. Después del tratamiento los pacientes fueron controlados durante un periodo que varió entre los 6 meses y 10 años, con una media de 4,76 años.

A corto plazo encontramos a un paciente (4,3 %) con resultado moderado, 13 pacientes (56,5 %) con buena respuesta y 9 (39,1 %) con excelente resultado.

Cuando analizamos los resultados a largo plazo, encontramos que 9 de 23 pacientes (39,1 %) mantuvieron los resultados iniciales y 14 de 23 (60,9 %) mostraron diferentes grados de recidiva. El tiempo medio a la recidiva fue de 3 años.

Cuando comparamos estos resultados según el tamaño de los angiofibromas, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los angiofibromas tipos 1 y 2 (≤ 3 mm) comparados con los angiofibromas mayores de 3 mm, con 61,53 y 60 % de recidiva, respectivamente.

Por otro lado, al comparar según los resultados iniciales, los pacientes que obtuvieron buena respuesta a corto plazo recayeron en un 46,15 % de los casos (6 de un total de 13 pacientes) mientras que los que lograron excelentes resultados iniciales recayeron en un 77,7 % (7 de 9 pacientes). Si bien hay diferencias entre los dos grupos, con una paradójica mayor recaída en el segundo grupo, no se lograron encontrar diferencias que fueran estadísticamente significativas.

El grupo de pacientes menores de 20 años mostró peores resultados a largo plazo que los pacientes mayores de 20 años con un 57,14 % frente a 42,85 % aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Finalmente, al analizar las curvas de supervivencia de los dos grupos de edad (curvas de Kaplan-Meier; fig. 1), encontramos que haciendo el corte a los 20 años, el grupo de pacientes de menor edad (grupo 1 en la curva), recaen antes que los tratados en edades más tardías (rango logarítmico 4,01; $p < 0,05$). El tiempo medio de recaída en los pacientes más jóvenes fue de 3 años, mientras que para los pacientes mayores éste resultó de 6,5 años.

DISCUSIÓN

El láser de CO₂ fue desarrollado en 1964 y se utiliza frecuentemente en la dermatología moderna. En el caso de los angiofibromas se ha utilizado preferentemente cuando predomina el componente fibroso de estas lesiones¹³. Este láser emite una longitud de onda de 10.600 nm en la porción infrarroja del espectro. Su principal cromóforo es el agua, y provoca la vaporización del tejido, con la consiguiente destrucción tisular y coagulación por calor. En la actualidad se dispone de diferentes modalidades de este láser¹⁴. La modalidad de emisión continua fue utilizada inicialmente en el tratamiento de angiofibromas con buenos resultados a corto plazo. Su principal problema es el daño térmico inespecífico, que puede alcanzar los 0,5 a 1 mm de profundidad¹⁵, con la consiguiente ralentización de la reepitelización, de unas 2 semanas. Además, con este sistema, el riesgo de efectos indeseados, especialmente de alteraciones de la pigmentación y más raramente cicatrices, es también mayor. Sin embargo, los riesgos pueden minimizarse siempre que el tratamiento sea realizado por un experto.

Posteriormente, se creó el láser de CO₂ superpulsado para intentar minimizar el daño térmico sobre el tejido sano. Este sistema desarrolla picos de energía de 2 a 10 veces más altos que el láser de CO₂ continuo,

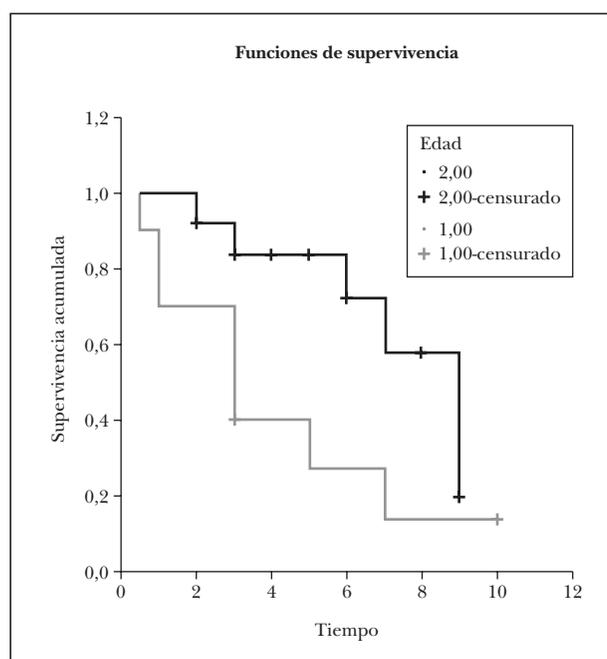


Fig. 1.—Comparación por el método de Kaplan-Meier de la recidiva en el tiempo entre los dos grupos etarios analizados. Los pacientes menores de 20 años (1) recaen más precozmente que los de 20 años o más (2).

pero con una duración de los pulsos de 10 a 100 veces más corta. Es decir, este sistema combina elevadas densidades de energía con pulsos muy cortos. Produce trenes de 20 a 100 pulsos por segundo para generar potencias comparables a las del láser continuo. A pesar que el láser superpulsado produce zonas más limitadas de lesión térmica en modelos animales, los resultados en humanos no han sido mejores que la forma de láser continuo. Esto se produce porque existe un efecto sumatorio de la energía proporcionada, que genera una zona de lesión térmica sólo ligeramente inferior a la de la forma continua.

Finalmente, con el desarrollo de la teoría de fototermólisis selectiva se estableció que para la ablación de tejido con mínima lesión residual era necesario que la duración del pulso de láser fuese menor que el tiempo de enfriamiento de la piel. Así, si la duración de pulso de láser es menor de 1 ms la penetración óptica de la radiación incidente determinará la profundidad de la ablación (20-30 μm) con mínima lesión residual. Estos parámetros se alcanzan fundamentalmente con sistemas de láser de CO₂ que producen ondas de pulso menores de 1 ms como los láseres superpulsados o con un láser de onda continua conectado a un escáner^{16,17} que disminuyen el tiempo de interacción con el tejido y logran eliminar la lesión de manera más homogénea. Estos factores inciden en un menor riesgo de efectos secundarios y un periodo de recuperación más corto.

Independientemente de la modalidad de láser de CO₂ usada para tratar los angiofibromas, la respuesta

clínica se producirá por la combinación de dos factores; por un lado, el poder destructivo del sistema y, por otro, la aparición de fibrosis alrededor de la lesión^{9,18}. En nuestro estudio hemos utilizado principalmente el láser de CO₂ continuo y en un menor número de pacientes el láser de CO₂ superpulsado, con buenos y excelentes resultados en el 95 % de los casos junto a un alto grado de satisfacción por parte de los pacientes (datos no tabulados).

Estos resultados, aunque favorables, son algo inferiores a los publicados por otros autores^{8,18,19} pero con un porcentaje de efectos secundarios similares (21,9 %; 5 de 23). Esta situación obedece al predominio de lesiones de pequeño tamaño (< 3 mm) en nuestro estudio. El tratamiento de este tipo de angiofibromas es más eficaz con los sistemas de CO₂ ultrapulsados con los que es posible efectuar múltiples pases de forma más controlada, y se minimizan los efectos colaterales.

Son escasos los estudios que abordan el tema del resultado clínico a largo plazo. Boixeda et al¹² publicaron una serie de 10 pacientes tratados con láser de CO₂, argón y láser de colorante pulsado con excelentes resultados iniciales en siete de ellos sin recidivas tras 4 a 20 meses de seguimiento. Song et al⁸ trataron 2 pacientes con un sistema de CO₂ con escáner y observaron recidiva de las lesiones tras 10 meses de seguimiento. Bittencourt et al¹⁸ realizaron recientemente un estudio retrospectivo con el fin de analizar la respuesta a largo plazo en el tratamiento de angiofibromas tratados con un sistema de CO₂ con escáner. De los 10 pacientes tratados, seis obtuvieron inicialmente una respuesta excelente. La recidiva alcanzó el 80 % de los pacientes; tres de ellos habían presentado un excelente resultado inicial y cinco resultados iniciales variables. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis por edad y sexo, ni asociación entre los diferentes parámetros histológicos y la respuesta clínica. Finalmente, Papadavid et al¹⁹, en una de las series más extensas publicadas (29 pacientes), evaluaron la eficacia del tratamiento a largo plazo con láser de CO₂ (CW o superpulsado) y de colorante pulsado. Trece pacientes con angiofibromas protuberantes o fibrosos se trataron con láser de CO₂ y 12 con angiofibromas de predominio vascular se trataron con láser de colorante pulsado obteniendo excelentes resultados en el 77 y el 92 %, respectivamente, durante el periodo de estudio (2-5 años).

Nuestro estudio retrospectivo incluye un extenso número de pacientes que fueron evaluados durante un periodo amplio de 6 meses a 10 años. En este estudio destaca el alto porcentaje de recidivas, cercanas al 61 %. Cuando analizamos diferentes factores que podrían estar implicados en la evolución posterior de los angiofibromas tratados no logramos encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la recidiva y el tamaño de las lesiones, los resultados iniciales o la edad al inicio del tratamiento. Es-

tos datos sugieren que, independientemente del tratamiento realizado, es la propia enfermedad la que marca la evolución posterior al tratamiento. El láser sólo destruye parcial o totalmente de los angiofibromas sin modificar las alteraciones genéticas asociadas a esta enfermedad. Por otro lado, la recidiva más tardía observada en los pacientes mayores de 20 años puede ser el reflejo de la tendencia a la estabilización de las lesiones tras la adolescencia.

En conclusión, el porcentaje de recaídas a medio y largo plazo es elevado, aunque no logramos identificar los factores exactos que determinan esta evolución. Cuando la intervención terapéutica es más tardía, los efectos beneficiosos a largo plazo serán más prolongados y habrá menos necesidad de retratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Hurst JS, Wilcoshi S. Recognizing an index case of tuberous sclerosis. *Am Fam Physician*. 2000;61:703-8.
- Osborne JP, Fryer AE, Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 1991;615:125-7.
- Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet*. 1987;1:659-61.
- The European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis chromosome 16. *Cell*. 1993;75:1305-15.
- Povey S, Burley MW, Attwood J, et al. Two loci for tuberous sclerosis: one on 9q34 and one on 16p13. *Ann Hum Genet*. 1994;58:107-27.
- Roach ES, Gómez MR, Northrup H. Tuberous Sclerosis consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol*. 1998;13:624-8.
- Verheyden CN. Treatment of the facial angiofibromas of tuberous sclerosis. *Plast Reconstr Surg*. 1996;98:777-83.
- Song MG, Beom Park KB, Lee ES. Resurfacing of facial angiofibromas in Tuberous sclerosis patients using CO₂ laser with flashscanner. *Dermatol Surg*. 1999;25:970-3.
- Janniger CK, Goldberg DJ. Angiofibromas in Tuberous sclerosis: comparison of treatment by carbon dioxide and argon laser. *J Dermatol Surg Oncol*. 1990;16:317-20.
- Kaufman AJ, Grekin RC, Geisse JK, Frieden IJ. Treatment of adenoma sebaceum with copper vapor laser. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:770-4.
- Hoffman SJ, Walsh P, Morelli JG. Treatment of angiofibroma with the pulsed tunable dye laser. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:790-1.
- Boixeda P, Sánchez-Mirallas E, Azaña J, Arrazola JM, Moreno R, Ledo A. CO₂, Argon and pulsed dye laser treatment of angiofibromas. *J Dermatol Surg Oncol*. 1994;20:808-12.
- Webb D, Osborne JR. Tuberous sclerosis. *Arch Dis Child*. 1995;72:471-4.
- Cisneros JL, Camacho F. Láser y fuentes de luz pulsada intensa en dermatología y dermatocósmica. Madrid: Grupo Aula Médica; 2000.

15. Hruza GJ. Laser treatment of epidermal and dermal lesions. *Dermatol Clin.* 1997;15:487-506.
16. Camacho F, García-Hernández J, Pérez-Bernal AM. Modelación cutánea (resurfacing): Concepto y fundamentos. En: Cisneros JL, Camacho F, editores. *Láser y fuentes de luz pulsada intensa en dermatología y dermocosmética.* Madrid: Grupo Aula Médica S.A.; 2000.
17. Fitzpatrick R. Maximizing benefits and minimizing risk with CO₂ laser resurfacing. *Dermatol Clin.* 2002;20:77-85.
18. Bittencourt RC, Huilgol SC, Seed PT, Calonje E, Markey AC, Barlow RY. Treatment of angiofibromas with a scanning carbon dioxide laser: A clinicopathologic study with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:735-5.
19. Papavid E, Markey A, Bellaney G, Walker NPJ. Carbon dioxide and pulsed dye laser treatment of angiofibromas in 29 patients with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol.* 2002;147:337-42.