



Terapia Fotodinámica Cosmética

Dr. Hilario Robledo

INTRODUCCIÓN

Oxígeno, luz y un agente fotosensibilizador son los tres pilares de la terapia fotodinámica que actualmente se utiliza en el tratamiento de distintas enfermedades de la piel, entre ellas, el cáncer cutáneo. Una revisión científica basada en numerosos estudios y publicada en ‘Clinics in Dermatology’ muestra todas sus ventajas en el rejuvenecimiento de la piel.

La terapia fotodinámica es una técnica no invasiva que comenzó a utilizarse para el tratamiento de los tumores de esófago y vejiga, así como algunas alteraciones de la piel. El inconveniente de sus primeras aplicaciones era la fotosensibilidad cutánea que producían los agentes utilizados, es decir, aumentaba de forma anormal la sensibilidad de la piel a la luz solar o ultravioleta, produciendo así quemaduras, eritemas o dermatitis.

Fue en 1990 cuando se introdujo un nuevo agente fotosensibilizador, ALA (ácido 5-aminolevúnic), que no conllevaba fototoxicidad significativa (reacción anormal de la piel ante la luz por la administración de determinadas sustancias químicas). En 1999, la FDA aprobó este agente en combinación con la luz para el tratamiento de la queratosis actínica. Desde entonces, la terapia fotodinámica ha generado gran interés desde el punto de vista de investigación y aplicación clínica.

En Europa, la terapia fotodinámica está indicada en los casos de queratosis actínica y en los carcinomas de células basales (tumor cutáneo). Pero ante las evidencias mostradas por numerosos estudios realizados sobre la mejora de la calidad de la piel, “la terapia fotodinámica se está comenzando a utilizar en la medicina cosmética privada para cuestiones estéticas, como el tratamiento del acné, queratosis y rejuvenecimiento facial”.

En los últimos años ha habido un aumento significativo en la utilización de la terapia fotodinámica (TFD, PDT en inglés) para el tratamiento de varias alteraciones cutáneas incluyendo a las queratosis actínicas (QA), con o sin fotorejuvenecimiento facial, carcinoma in situ de células escamosas (enfermedad de Bowen), cánceres de piel no melanomas (especialmente los basaliomas y carcinomas de células escamosas), acné vulgar inflamatorio moderado o severo, al igual que otras entidades que serán descritas en este capítulo. La TFD ha ganado amplio uso como agente terapéutico en estos últimos años y ha encontrado un lugar en la cirugía dermatológica, que sólo se ampliará en los próximos años.

La TFD tiene una larga historia en la medicina, que se remonta a principios de los años 1900. Sin embargo, no fue hasta hace poco que los médicos e investigadores han encontrado las formas más adecuadas para utilizar los fotosensibilizadores que eran necesarios para producir una respuesta de TFD. Ahora con la aprobación de los fotosensibilizadores para su utilización clínica por la FDA (Food and Drug Administration) y la CE Europea, estamos de nuevo en el comienzo de una época muy emocionante para la investigación en TFD y sus potencialidades en la medicina moderna. Se espera que a través de este capítulo, el lector obtenga una comprensión firme de donde hemos estado con la TFD, los esfuerzos que se hicieron que aparecen y desaparecen, y su regreso triunfal en la década de los años 90 hasta hoy.

La TFD, en su forma más simple, es un proceso de reacción que requiere un fotosensibilizador, oxígeno y una fuente de luz para destruir selectivamente las células diana. A día de hoy, el ácido aminolevulínico al 20% (ALA) es el fármaco más comúnmente utilizado como fotosensibilizador. También está disponible una forma metil éster de este fármaco y será descrita igualmente. Se han utilizado una gran variedad de láseres y fuentes de luz para la TFD, y es este número multitudinario de fuentes potenciales de luz que, probablemente, ha despertado el creciente interés en la utilización de la TFD en ciertas patologías cutáneas.

HISTORIA DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA

La captación selectiva de un fotosensibilizante por un tejido neoplásico y la destrucción de este tejido por la aplicación de una irradiación subsiguiente, principio básico de la terapia fotodinámica (TFD), no es una idea nueva. La utilización de diversos productos vegetales con el objeto de mejorar los resultados de la fototerapia data del 1400 a. C y es descrita en un libro indio sagrado, *Atharva Veda*.

En 1900, Oscar Raab y cols. describieron la captación de algunos colorantes, como el naranja de acridina, para sensibilizar microorganismos, como el paramecio, para su destrucción por una exposición posterior a una fuente de luz. Además, descubrieron que esta reacción necesitaba de la presencia de oxígeno y Von Tappeiner, director del Instituto de Farmacología de la Universidad de Munich, le dio el nombre de “acción fotodinámica” o “efecto fotodinámico”.

En 1905, Von Tappeiner y Jodblauer fueron los primeros en aplicar la TFD para el tratamiento del cáncer de piel. Además, esta acción fotodinámica comenzó a estudiarse para el tratamiento de otras enfermedades cutáneas como condilomata lata, lupus vulgar, herpes simples, molluscum contagiosum, pitiriasis versicolor, psoriasis. Al inicio se usaba la eosina como fotosensibilizador y la irradiación empleada era la fuente de luz blanca.

En el intento de optimizar y estandarizar la TFD, en los años posteriores, fueron ensayadas varias sustancias fotosensibilizantes, principalmente, las porfirinas. Los primeros experimentos fueron realizados, en 1911, con la hematoporfirina y, desde entonces, las porfirinas se mantuvieron como las sustancias más eficaces y más estudiadas en la TFD. Hausman describió la capacidad de la hematoporfirina, activada por la luz, de fotosensibilizar a ratones y conejillos de indias. En 1913, Meyer-Betz demostró que la hematoporfirina podía producir fotosensibilidad en humanos, al inyectarse a sí mismo este compuesto y notar inflamación y dolor en las zonas de su cuerpo expuestas a la luz.

Policard, en 1924, fue el primero en utilizar la hematoporfirina para el diagnóstico de tumores, observando que esta porfirina causaba una fluorescencia rojo brillante en los tejidos tumorales cuando eran iluminados con luz ultravioleta. En 1942, Auler y Banzer demostraron que los tumores fluorescentes estaban necróticos, lo cual supuso la primera demostración de la acción fotodinámica de la hematoporfirina. En 1948, Figge confirmó la afinidad de la hematoporfirina por los tejidos neoplásicos mediante el estudio de sarcomas y carcinoma de mama. Posteriormente, a principios de los 60, en la Clínica Mayo, Lipson y Schwartz demostraron que la administración intravenosa de hematoporfirina en pacientes con cáncer, conducía a su acumulación preferencial en los tejidos tumorales. Lipson presentó, entonces, al derivado de la hematoporfirina (HpD) como una mezcla de 10 derivados de porfirinas (ésteres de dihematoporfirina) útil para la identificación y localización de carcinomas humanos. Desde los años 80, los HpD se mantuvieron como los fotosensibilizadores más importantes en TFD, siendo el porfímero de sodio (Photofrin) el primer fotosensibilizador que obtuvo el permiso gubernamental para su uso en TFD clínica. El primer registro se obtuvo en Canadá, en 1993, para el tratamiento del cáncer de vejiga y, posteriormente, recibió aprobaciones en Europa y Japón para la TFD de cáncer de pulmón, esófago, gástrico y cervical. En 1995, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el empleo de Photofrin en el tratamiento del cáncer esofágico avanzado y de estadios tempranos del cáncer de pulmón.

El problema de estos fotosensibilizadores era que la acumulación cutánea estaba asociada a un lento aclaramiento de la piel, lo que llevaba a una fotosensibilidad a largo plazo que requería fotoprotección durante las 4-6 semanas posteriores a la realización de la TFD. En el intento de evitar este efecto adverso los investigadores comienzan a estudiar formulaciones tópicas de porfirinas (McCullough, 1983; Pres, 1989; Santoro, 1990; Steiner, 1995). Sin embargo, estos estudios demostraban aún una fuerte fotosensibilidad cutánea.

Uno de los fotosensibilizadores estudiados fueron las Porfinas (Porphines), porfirinas sintéticas con alta potencia para fotosensibilizar tejidos tumorales y sanos. Santoro (48), en 1990, evaluó ampliamente el empleo de TPPS4 (tetra- sodio-meso-tetrafenilporfina-sulfonato) para el tratamiento tópico de tumores cutáneos. Este compuesto hidrofílico se activaba a 630 nm y se localizaba preferentemente en el estroma tumoral. Su administración sistémica tenía como limitación que producía neurotoxicidad.

En 1990, Moan establece las características deseadas de un fotosensibilizador ideal:

- pureza química,
- acumulación específica en el tejido neoplásico,
- intervalo corto de tiempo entre la administración de la droga y su acumulación máxima en el tumor,
- vida media corta y rápido aclaramiento del tejido sano,
- activación a longitud de onda con óptima penetración tisular,
- alta capacidad de producción de singletes de oxígeno,
- carecer de toxicidad en ausencia de luz.

Se han utilizado diferentes fotosensibilizadores para su empleo en la TFD, siendo los derivados de la hematorporfirinas, el ácido 5-aminolevulínico y el metil 5-aminolevulinato, los que se emplean en indicaciones dermatológicas (Tabla 5.1):

1.- Ftalocianinas (Phthalocyanines, PCs): poseen alta capacidad para producir tripletes y singletes de oxígeno y demuestran toxicidad insignificante en ausencia de luz, alcanzando alta concentración en el tejido tumoral a las 1-3 horas después de su administración intravenosa. Presentan un pico máximo de absorción a 650-700 nm, permitiendo una penetración más profunda en los tejidos. Alcanzan bajos niveles de acumulación en piel normal y tienen una rápida eliminación, resultando en mínima fotosensibilidad cutánea. La Ftalocianina-4 es un fotosensibilizador hidrofóbico y una de las ftalocianinas más prometedoras cuyas posibles indicaciones podrían ser lesiones cutáneas y subcutáneas de diversos grupos de tumores sólidos.

2.- Derivados de Clorina (Chlorine): son un grupo heterogéneo de porfirinas, derivados clorofílicos, que presentan un coeficiente de extinción alto a 650 nm. Son más efectivas que los HpD in vivo e in vitro. Tienen alta eficacia de producción de singletes de oxígeno y un pico de absorción de luz 10 veces superior a los HpD y porfirinas. Diferentes agentes se han empleado con éxito en la terapia de varios carcinomas cutáneos:

- Derivados de la benzoporfirina (Derivado anillo monoácido A de Benzoporfirinas, BPD-MA): compuesto lipofílico con máxima fotoactivación a 690 nm usado, principalmente, en epiteloma basocelular y espinocelular. Su nombre comercial es el Verteporfin® y gracias a su rápido aclaramiento, la fotosensibilidad cutánea dura sólo pocos días.

- N-Aspartyl-chlorine e6 (Npe6): fotosensibilizante sistémico altamente soluble en agua con un pico de absorción a 664 nm. Penetra en las células por endocitosis y se acumula, preferentemente, en los lisosomas. La eficacia fotodinámica óptima se alcanza cuando la luz es aplicada 4-8 horas después de la inyección de Npe6. Se ha empleado en la TFD de tumores cutáneos y subcutáneos tales como el adenocarcinoma recidivante de mama, el epiteloma basocelular y espinocelular. La fotosensibilidad cutánea leve es el único efecto adverso descrito.

- Tin etiopurpurin (SnET2): análogo sintético clorina con máxima excitación a 660-664 nm. El ti-

empo óptimo de irradiación es a las 24-72 horas después de la infusión y se elimina de la piel a los pocos días después del tratamiento, causando fotosensibilidad leve. Su nombre comercial es el Purlytin® y se ha empleado en el tratamiento del epiteloma basocelular, enfermedad de Bowen, metástasis cutánea de cáncer de mama y sarcoma de Kaposi asociado a VIH.

- Meso-tetra-hidroxifenil-clorina (Meso-tetra (hydroxyphenyl)- chlorine; m- THPC): fotosensibilizador extremadamente potente con una actividad fotodinámica 200 veces mayor que el Photofrin. Es 100 veces más fototóxico a 652 nm y 10 veces más a 514 nm. Tiene mejor selectividad por carcinomas iniciales, con duración corta de fotosensibilidad cutánea. Su nombre comercial es Forcan®.

3.- Texafirinas (Lutetium Texaphyrin; Lu-TeX): son compuestos sintéticos solubles de agua con tendencia a localizarse en lesiones malignas y placas ateromatosas. Lu-TeX es un colorante fluorescente que absorbe fuertemente a 732 nm. Se administra sistémicamente y se acumula rápidamente en el tejido neoplásico, permitiendo la irradiación rápida a las 2-4 horas de su administración. En estudios preliminares, se ha demostrado mejor eficacia en el tratamiento del cáncer de mama que en el epiteloma espinocelular invasivo, sarcoma de Kaposi, melanoma y epiteloma basocelular. Experimentalmente, se ha demostrado la destrucción de metástasis subcutáneas de melanoma sin daño significativo del tejido circundante. Carece de alta fototoxicidad. Tienen la capacidad de formar complejos metálicos estables, propiedad de la que carecen las porfirinas y que les hace tener una posición prometedora en medicina por varios propósitos: contraste para RNM, prevención de reestenosis de enfermedad arteriosclerótica, prevención de degeneración macular.

4.- Derivados de hematoporfirinas: son efectivos en el tratamiento de algunos tumores cutáneos, aunque tiene el inconveniente de inducir fotosensibilidad cutánea de 4 a 6 semanas de duración, de ahí que su papel sea limitado en Dermatología.

- Fotofrin®: es un derivado purificado de la hematoporfirina y fue el primer fotosensibilizante aprobado para la TFD. Presenta un coeficiente de absorción lumínica débil, que cae a los 630 nm, por debajo de la longitud de onda adecuada para lograr una máxima penetración en los tejidos.

- Photoheme y Photosan: derivados de Fotofrin®.

5.- Otros fotosensibilizadores:

- Porfínicos (Porphycenes): isómeros sintéticos de porfinas, generadores eficaces de singletes de oxígeno con un pico máximo de absorción a 630 nm, 10 veces mayor que los HpD.

- HPPH-23: útil en el epiteloma espinocelular del plano nasal y piel facial de gatos. Presenta aclaramiento rápido en la piel y un pico de absorción a 665 nm.

- Bacterioclorinas, antraquinonas, hipericina y rodamina 123.

Las sustancias administradas tópicamente comenzaron a demostrar un gran interés debido a que evitaban la fotosensibilización generalizada que se producía con los fotosensibilizadores administrados sistémicamente. En 1990, un grupo de investigación australiano, Kennedy y cols. (52), fueron los primeros en aportar la idea de realizar una “fotosensibilización endógena” del tejido tumoral, para lo cual, emplearon la aplicación tópica de una prodroga “no fotosensibilizante”, llamada δ -aminolevulínico. Este importante precursor de porfirinas conducía a un aumento en la producción de porfirinas preferentemente en tejidos neoplásicos y rápidamente proliferativos. En 1987, Malik y Lugaci habían demostrado la fotosensibilización in vitro inducida por ALA. Posteriormente, en 1990, Kennedy, Portier y Pross introdujeron el uso de la TFD con ALA para el tratamiento de varias enfermedades cutáneas malignas como el carcinoma basocelular.

Debido a la baja lipofilia del ALA, la difusión a través de las membranas celulares es baja lo que hace que sea necesario aplicar una gran cantidad de ALA para asegurar una acumulación suficiente en el tejido enfermo. Fritsch y cols. (54) estudiaron la posibilidad de crear derivados del ALA (pro-fármacos) de más alta

Ftalocianinas	Cloroaluminumtetrasulfophtalocianina Cinc II phtalocianina Silicona naphthalocianina Aluminum sulfonado phtalocianina
Derivados de Clorina	Monoaspartilclorina e ₁ (MACE) Diaspartir clorina e ₁ (DACE) N-aspartil-clorina e ₁ (Npe6) Anadil-clorin e ₁ sodium, bacterioclorina a Clorin e ₁ monoetileno ácido diamino-monohidrocórico Derivado anillo monoácido A de Benzoporfirina (BPD-MA; Verteporfin®) Tin etiopurpurin Meso-tetra (hidroxifenil)-clorina (Termoporfina, m-THPC; Foscan®)
Porficeos	9-Acetoxi-2,7,12,17-tetra-N-propilporficeo 2-Hidroxietil-7,12,17- tris (metoxietil) porficeo 23-Carboxi-24-metoxicarbonilbenzo[2,3]-7,12,17-tris (metoxietil) porficeo Bis-hidroxietil-7,12-di-N-propilporficeo
Porfirinas	Derivado de la hematoporfirina: Fotofrin® y sus derivados denominados Photoheme y Photosan Dihematoporfirin éster/éter Porfimero sódico Tetrasodio-meso-tetrafenilporfirinsulfonato Metalotetra-azaporfirina 5,20-bis(4-sulfofenil)-10,15-bis(2-metoxi-4-sulfofenil)-21-tioporfirina(21-tiaporfirina)
Precusores de porfirinas	Ácido 5-aminolevulinico Ácido 5-aminolevulinico-metil,-propil,-etiléster
Feoforbides	Feoforbide a, bacteriofeoforbide
Otros	Fluoresceinas (fluorescencia sódica, tetrabromfluoresceína-eosina); Antracenos (antraquinona, acridina naranja, amarilla); Hipericina; Furocumarinas (5-, 8- metoxipsolarenos); Derivados de clorofila; Purpurinas (metalopurpurina, tin-etiopurpurina SnET2); Fenotiazinas; Azul, violeta o verde de metileno; Hipocrelina; Rosa de bengala; Tetraclorosalicilinalida, Verding; Rhodamina 123, Lutetium texafrinas (Lu-TeX).

Tabla 5.1 Fotosensibilizantes empleados de forma clínica y experimental en TFD.

lipofilia que, posteriormente, eran hidrolizados enzimáticamente hacia el ALA. Compararon la acumulación de porfirinas secundarias a la aplicación tópica de ALA con la acumulación secundaria a su éster metilo (metilaminolevulinato). Observaron que, tanto con el ALA como con el metilaminolevulinato, los niveles de porfirinas eran más altos en queratosis actínicas que en tejidos cutáneos normales adyacentes, siendo el metilaminolevulinato un sensibilizante más específico de células queratósicas que el ALA.

En 1999, la FDA aprobó el ácido 5-aminolevulinico al 20% (ALA; Levulan® Kerastick™) para el tratamiento de las queratosis actínicas múltiples del cuero cabelludo y cabeza. Diferentes grupos de investigación han confirmado la eficacia de la TFD con ALA tópica en el tratamiento de tumores cutáneos superficiales y, en los últimos años, se han descrito también artículos sobre el uso exitoso de la administración sistémica de ALA como tratamiento curativo o paliativo del carcinoma bronquial, del tracto gastrointestinal y de vejiga. En el 2001, fue aprobado en Europa el empleo de la TFD con metil éster del ALA, metilaminolevulinato al 16% (MAL; Metvix® Galderma) para el tratamiento de las queratosis actínicas y del epiteloma basocelular nodular y superficial. Recientemente, fue aprobado su uso en la enfermedad de Bowen.

MECANISMOS DE ACCIÓN EN LA TERAPIA FOTODINÁMICA

Principios fotofísicos y fotoquímicos

La terapia fotodinámica consiste en la administración de un fotosensibilizante, el cual se acumula selectivamente en determinadas células o tejidos, de forma que al ser iluminados, en presencia de oxígeno, con una luz de adecuada longitud de onda y en dosis suficiente, se produce como resultado la fotooxidación de materiales biológicos y la subsiguiente muerte celular. De esta forma, la reacción fotodinámica inducida por los metabolitos de porfirinas acumulados, principalmente PpIX, se produce cuando los tejidos tratados con ALA son expuestos a una fuente de luz con energía y longitud de onda adecuados, siendo un proceso citotóxico dependiente de la presencia de oxígeno. En resumen, son necesarios 3 elementos para que se produzca la reacción fotodinámica (Figura 5.1):

- una molécula fotosensible;
- luz visible;
- oxígeno.

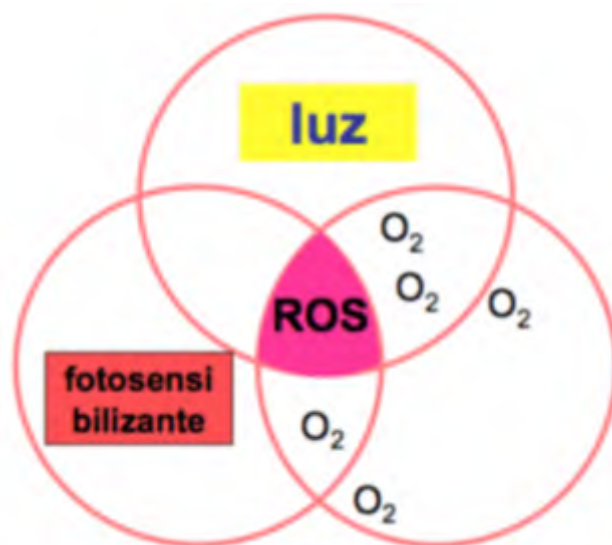


Figura 5.1 Elementos participantes de la reacción fotodinámicaTFD.

El escalón inicial de la reacción fotodinámica es la absorción de los fotones de luz por el sensibilizador causando un cambio de la molécula desde su estado basal a un estado excitado de singlete, extremadamente inestable, con una vida media de 10^{-6} a 10^{-9} segundos. El fotosensibilizador excitado experimenta un cruce intersistema hacia el estado de triplete, por la conversión del giro de un electrón. La interacción del triplete sensibilizante con las moléculas circundantes resulta en dos tipos de reacciones fotooxidativas (Figura 5.2):

- Tipo I: implica la transferencia de electrones o átomos de hidrógeno produciendo formas radicales del fotosensibilizador. Además, estos intermediarios pueden reaccionar con el oxígeno y formar radicales peróxidos, iones superóxidos e hidroxilos (radicales libres de oxígeno, ROS), los cuales inician una reacción en cadena de radicales libres.

- Tipo II: reacción mediada por un proceso de transferencia de energía al oxígeno, conduciendo a la formación de singletes de oxígeno (1O_2) y al retorno del fotosensibilizador a su estado basal.

Ambas reacciones ocurren simultáneamente y en competición, sin embargo, parece que el oxígeno singlete es el mayor responsable del daño tisular producido durante la TFD.

Todo ello se puede comprender mejor con el esquema modificado de Jablonski (Figura 5.3) en el que se distinguen varios pasos:

- Paso 1: la molécula fotosensible en estado basal de singlete (S_0) es excitada al ser iluminada, pasando

entonces a un estado intermedio inestable de corta duración (S_1).

- Paso 2 : la molécula inestable vuelve a su estado basal sin emisión de fluorescencia por conversión interna.
- Paso 3: la molécula inestable vuelve a su estado basal emitiendo fluorescencia.
- Paso 4: si es una buena molécula fotosensibilizante, una vez excitada, pasa a un estado de triplete

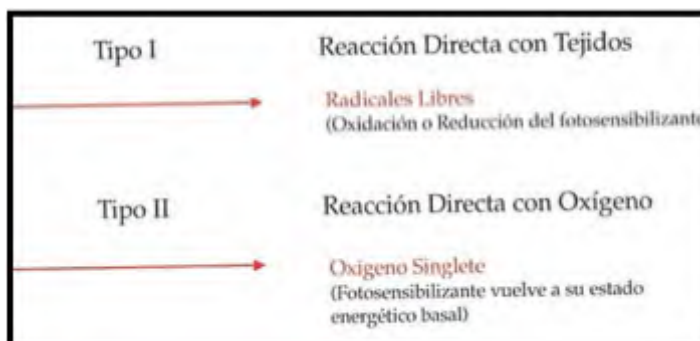


Figura 5.2 Tipos de reacciones foto-oxidativas.

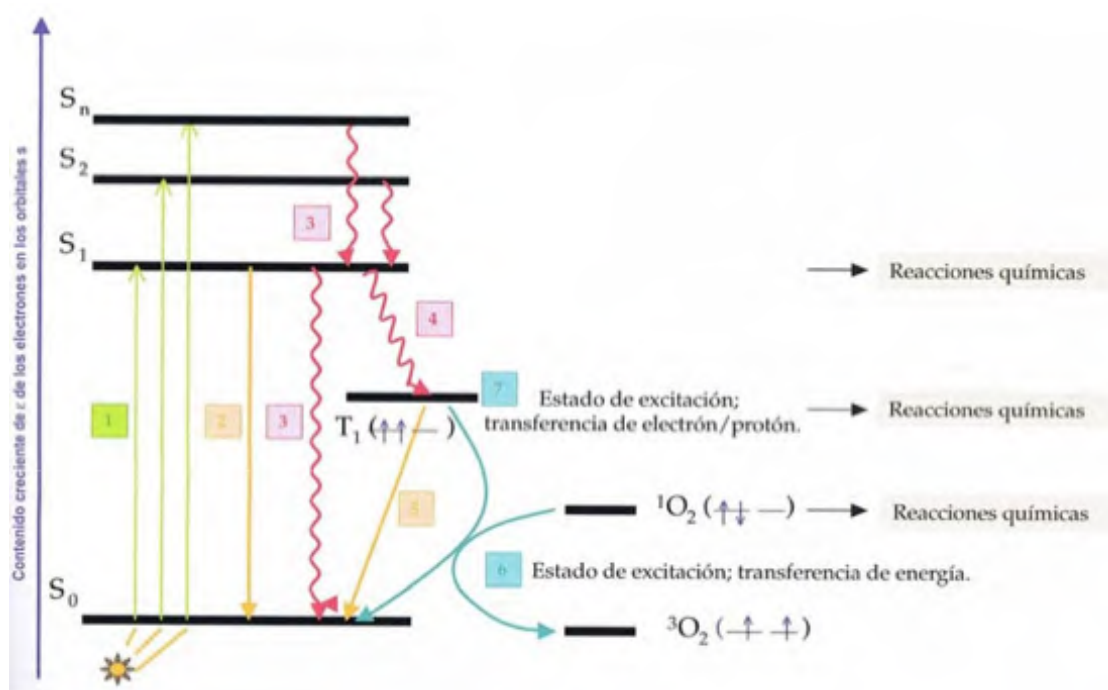


Figura 5.3 Esquema modificado de Jablonski.

(T_1).

-Paso 5: el triplete puede volver al estado basal de singlete (S_0) emitiendo fosforescencia o mediante conversión interna, sin fosforescencia.

-Paso 6: si el cromóforo se encuentra en un medio oxigenado, puede sufrir un proceso fotoquímico de tipo II que supone una transferencia de energía entre el fotosensibilizante excitado en forma de triplete y la forma estable de triplete del oxígeno (3O_2). Esta transferencia genera un singlete de oxígeno (1O_2) que constituye una molécula excitada, altamente reactiva y muy polar, considerada un agente citotóxico. Se establece que los procesos fotoquímicos tipo II son los que predominan en la TFD.

- Paso 7: en presencia de oxígeno, pueden tener lugar procesos fotoquímicos tipo I en los que se produce una transferencia de un electrón o hidrógeno, de forma que el fotosensibilizante en estado de triplete interacciona con sustratos biológicos dando lugar a la formación de radicales e iones radicales, los cuales al reaccionar con moléculas de oxígeno generan especies citotóxicas como el anión superóxido. Estos procesos pueden tener un papel importante en la TFD cuando se realiza con bajas concentraciones de oxígeno.

En 1993, Pass y cols. (56) demostraron que los singletes de oxígeno generados por el mecanismo tipo II parecían jugar un papel central en la citotoxicidad fotodinámica debido a la interacción altamente eficaz de especies de oxígeno reactivo con distintas biomoléculas. Se establece, por tanto, que la vía principal a través

de la cual la TFD ejerce su acción citodestructora es por la generación de $^1\text{O}_2$. La vida media corta de este singlete de oxígeno ($< 0,04$ msg) hace que su rango de difusión se limite a 45 nm en el medio celular, por lo que no puede difundir más allá de la longitud de una sola célula y la destrucción sólo se limita a las estructuras intracelulares a las que puede acceder. Microscópica y bioquímicamente, pueden ser detectados cambios en las membranas celulares y organelas como acontecimientos tempranos que ocurren en la TFD, ya que el oxígeno singlete es una molécula muy reactiva que rápidamente reacciona con muchas biomoléculas, especialmente en las membranas celulares: lípidos insaturados, colesterol y algunos aminoácidos como el triptófano, la histidina y la metionina.

La peroxidación lipídica y el entrecruzamiento (“cross-linking”) de proteínas afectan a la depolarización e inactivan a las enzimas de membrana. La permeabilidad de membrana aumentada inhibe el transporte de aminoácidos y nucleósidos. La formación de burbujas y estructuras balonizadas (“blebs”) protuyendo desde la membrana plasmática, seguida de la lisis celular, ocurren en las horas posteriores al inicio de la TFD.

El daño nuclear no parece ser un factor importante de la citotoxicidad mediada por la TFD por lo que incluye un potencial bajo en inducir mutaciones y carcinogénesis. Ello se debe a que los radicales generados en la TFD son de vida media muy corta, teniendo un radio de acción de $0,01\mu\text{m}$, lo que hace que su potencial mutagénico por daño del ADN sea muy bajo. Además, estudios en animales han demostrado que la TFD con ALA o MAL, administrada periódicamente, es capaz de prevenir la aparición de queratosis actínica y carcinomas espino y basocelulares inducidos por la exposición crónica a radiación ultravioleta.

Como respuesta a la fotosensibilización, se produce una activación de los genes codificados para algunas proteínas de estrés tales como proteína “heat shock” (HSP), hemo-oxigenasa y proteínas reguladas por glucosa (GRPs). Estas proteínas están presentes a niveles bajos en las células normales. Además, se produce una inducción transitoria de genes de respuesta temprana (c-fos, c-jun, c-myc). Se induce un aumento de la fosforilación de MAPK (p38 mitógeno-activada proteincinasa), al igual que ocurre con el estrés inducido por la irradiación ultravioleta o por la exposición a peróxido de hidrógeno.

Durante la TFD, se produce la fotodestrucción del fotosensibilizante durante la exposición a la luz y este proceso se denomina fotoblanqueamiento. A su vez, este fotoblanqueamiento es un mecanismo de interrupción de la reacción fotodinámica, lo cual es importante para restringir el daño tisular que se produce al tejido tumoral y para eliminar la fotosensibilidad cutánea residual después del tratamiento.

En cuanto a la forma de inducción de muerte celular, parece que los fotosensibilizantes que se localizan en la mitocondria inducen apoptosis, mientras que los que se localizan en la membrana plasmática causan necrosis. En el caso del MAL, la vía principal de muerte celular es la apoptosis. En el caso del ALA, la producción endógena de PpIX se concentra en la mitocondria, produciendo sus efectos fotodinámicos primarios en ese sistema mitocondrial, induciendo la inactivación de las enzimas unidas a la membrana mitocondrial, lo que conlleva a la ruptura de la cadena respiratoria celular. Además, se produce un aumento de la concentración de calcio (Ca^{2+}) intracelular y una disminución de la concentración de ATP.

Nakaseko y cols. estudiaron las variaciones histopatológicas que se producían después de la TFD con ALA y láser excimer de 630 nm, observando los siguientes hallazgos:

- 1 hora después de la TFD: presencia de células con citoplasma eosinófilo y núcleos marcadamente teñidos, en la capa basal de la epidermis. Algunas células tumorales con vacuolización. Dermis superior con escaso infiltrado de linfocitos y neutrófilos.
- 3 horas después de la sesión: los mismos hallazgos descritos anteriormente pero más marcados.
- 1-3 días después del tratamiento: necrosis de todas las capas de la epidermis en el área tumoral.
- 7 días del inicio del tratamiento: desaparición de las células tumorales de la epidermis con engrosamiento degenerativo de la misma.

Tsai y cols. emplearon la microscopía confocal para demostrar los acontecimientos celulares que se

producían después de la TFD y describieron la aparición de disfunciones mitocondriales que llevaban a un aumento de la adhesión celular y a la reorganización de los componentes del citoesqueleto.

Además del daño directo sobre las células neoplásicas, las lesiones vasculares juegan un papel importante en la destrucción tumoral mediada por la TFD. Los radicales de oxígeno, generados en el proceso fotodinámico, disminuyen la función barrera de las células endoteliales. La constricción de los vasos arteriolas, la formación de trombos en las vénulas y el éstasis del flujo sanguíneo, producen la muerte indirecta de las células tumorales debido a la deprivación nutricional a largo plazo. No obstante, este efecto es absolutamente dependiente del fotosensibilizante empleado, de forma que ocurre principalmente con los que se administran por vía intravenosa. Con el Photofrin® se aumenta la formación del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF), dando lugar a vasoconstricción, formación de trombos y destrucción tumoral por necrosis. Las Ftalocianinas inducen la salida del contenido de los vasos. Y con el ALA se produce un éstasis sanguíneo en el tumor, durante e inmediatamente después del tratamiento.

El tratamiento fotodinámico de tumores sólidos pone en marcha una serie de efectos “anti-tumorales” consistentes en una actividad anti-tumoral de las células inflamatorias y la reacción inmune específica frente al tumor. La degradación de los fosfolípidos de membrana resulta en la liberación de varios mediadores inflamatorios y se produce la activación de proteínas de fase aguda, proteinasas, peroxidasas, sustancias vasoactivas, factores del complemento y citocinas. De esta forma, se ha demostrado la producción de IL-6, IL-1 β , IL-2, TNF- α y G-CSF. Todo ello resulta en la acumulación de células efectoras inmunes tales como neutrófilos y macrófagos, los cuales al liberar ROS y enzimas lisosomales, inducen daño en los vasos y destruyen las células tumorales. Posteriormente, se produce la llegada de los mastocitos, potentes mediadores de la respuesta inflamatoria. Más tarde, aparecen los monocitos y macrófagos que eliminan los restos de células tumorales, procesan los antígenos específicos de tumor y los presentan a las moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

En resumen, la TFD destruye las células tumorales mediante 3 mecanismos:

- Destrucción celular directa a través de singletes de oxígeno.
- Daño a los vasos sanguíneos.
- Inflamación y activación de una respuesta inmunitaria.

FOTOSENSIBILIZADORES EN DERMATOLOGÍA

El fotosensibilizador ideal es aquel que reúne las siguientes características:

- sustancia químicamente pura, de composición específica conocida y con síntesis reproducible;
- síntesis a partir de precursores fácilmente disponibles, estable, soluble en fluidos corporales, fácil de formular;
- ser mínimamente tóxico, con ausencia de toxicidad en la oscuridad. Citotoxicidad sólo en presencia de luz;
- ser captado con mayor rapidez por el tejido anómalo que por el tejido sano;
- distribución homogénea en el tejido diana;
- alta lipofilia para difundir a través de las membranas biológicas; - espacio de tiempo lo más breve posible entre su administración y la acumulación máxima en los tejidos diana;
- ser eliminado antes por el tejido sano al poseer vida media corta con rápida eliminación; - ser activado por longitudes de onda que penetran en el tejido objetivo;
- ser capaz de producir grandes cantidades de producto citotóxico, al poseer alto rendimiento en la producción de singlete de oxígeno o de especies reactivas de oxígeno para destruir células patológicas.

La localización y biodistribución del fotosensibilizante en los tejidos dependen de varios factores como

la lipofilia, el pH, el drenaje linfático y la unión a proteínas. Además, existen otros posibles mecanismos que contribuyan a su mayor concentración en el tumor como son la agregación, la carga molecular y el potencial de membrana de las células tumorales. Los fotosensibilizadores parecen localizarse en los vasos sanguíneos, los lisosomas, las mitocondrias, las membranas plasmáticas y los núcleos de las células tumorales. En el caso de las porfirinas su acumulación preferencial en los tejidos tumorales con respecto a los tejidos sanos parece deberse a varios mecanismos como las diferencias en los mecanismos de captación celular, la actividad de las enzimas que participan en la síntesis del grupo hemo, la disponibilidad de hierro, las propiedades del estrato córneo y la distinta penetración y distribución tisular. Los estudios de fluorescencia demuestran que la penetración del ALA disminuye con el grosor cutáneo y aumenta en la presencia de piel fotodañada, queratosis actínica, psoriasis, epitelomas u otras alteraciones cutáneas. Una vez dentro, el ALA difunde de la epidermis a la dermis, donde se capta poca cantidad de fluorescencia por la PpIX. De esta forma, se puede actuar sobre el tejido tumoral sin dañar seriamente la dermis, lo cual evita la cicatrización. El tiempo estimado en el que el ALA tarda en difundir entre 2,5-3 mm es de 3-15 horas. Las porfirinas que se producen después de la administración de ALA, son más abundantes en las células de crecimiento rápido, como las células tumorales. Se piensa que la diferencia en la velocidad de eliminación del fotosensibilizador se deba al mayor número y permeabilidad de los vasos sanguíneos y a un drenaje linfático más lento de las células neoplásicas que se dividen rápidamente.

La TFD actúa sobre dos dianas: las células y su aporte vascular. Además, parece, también, tener efecto al inducir inflamación y reacciones inmunes tumor específicas. En general, se piensa que los fotosensibilizantes hidrosolubles tienen mayor afinidad por la vasculatura, mientras que los lipofílicos actúan directamente sobre las células tumorales. A nivel celular, las estructuras intracelulares más susceptibles de ser atacadas son las mitocondrias, los lisosomas, la membrana plasmática, los microtúbulos, el aparato mitótico y el núcleo. Los fotosensibilizantes lipofílicos tienden a acumularse en las membranas celulares, produciendo la destrucción tanto de la membrana citoplásmica como de la mitocondrial. La muerte celular se producirá por un mecanismo de apoptosis o de necrosis celular en función de la diana destruida. En el caso de las queratosis actínicas parece producirse por un mecanismo de apoptosis

En Dermatología, las sustancias fotosensibilizadoras principalmente empleadas por vía tópica son el ácido 5-aminolevulínico (ALA) y el metilaminolevulinato (MAL). No son fotosensibles en sí mismo sino prodrogas que, aplicadas sobre la piel, penetran hasta el tejido diana donde, por la vía de biosíntesis del hemo se transforman en protoporfirina IX (PpIX), que es el verdadero compuesto fotosensible.

Ácido 5-aminolevulínico (ALA)

El ALA es un ácido 5-amino-4-oxopentanoico, cuya fórmula molecular es $C_5H_{10}CINO_3$, con un peso molecular de 167,61 g/mol. Es el precursor natural de la PpIX fotosensible, de forma que la administración exógena de ALA induce la formación endógena de la PpIX, que es un fotosensibilizante natural. La molécula de ALA consiste en un polvo blanco o cristal sensible a la luz, soluble en pomadas hidrofílicas, aunque la penetración cutánea es mayor en vehículos lipofílicos. Químicamente, es un ácido orgánico pequeño cuyo grupo funcional es el carboxil polar $-COO^- H^+$, el cual no es capaz de penetrar pasivamente la capa lipídica de la membrana celular, por lo que no puede entrar en las células por difusión. La penetración celular se hace de forma activa mediante un sistema de transporte ATP-dependiente por saturación cinética.

En general, la eficacia de la penetración del ALA en la piel está influida por el grosor de la misma. Penetra más fácilmente en piel con anomalías benignas que en piel sana. Se estima que el ALA requiere entre 3-15 horas para penetrar 2,5-3 mm en varios tipos de tejido; sin embargo, en las queratosis actínicas es capaz de hacerlo en sólo 60 minutos.

La FDA anunció la aprobación del ALA en diciembre de 1999. El hidrocloreto del ALA al 20% es fabricado por DUSA Pharmaceuticals (Inc of Valhalla, NY) bajo el nombre comercial de Levulan® Kerastick™. La comercialización del Levulan® fue planeada a estar disponible en el mercado internacional, en el 2002, en combinación con la irradiación de luz azul, para el tratamiento de queratosis actínicas en cara y cuero cabe-

Iludo. Ha habido intentos para que la FDA registre el uso del producto en combinación con otras fuentes de luz. La compañía alemana Medan GMBH (Wedel) está ofreciendo un producto ALA para el diagnóstico del cáncer de vejiga y cáncer cerebral. Además, están en procesos distintos estudios para ser aprobado el empleo del ALA en enfermedades cutáneas como la psoriasis.



Figura 5.4 Levulan®, nombre comercial del ALA comercializado en USA

Metil-éster-aminolevulinato (MAL)

El MAL no es un ácido libre sino un éster, de forma que el grupo polar COOH^- del ALA es cubierto por la esterificación con un alcohol (metanol), resultando en un cambio fundamental de las propiedades biofísicas de la molécula. Los ésteres pueden emplear tanto un transporte activo adicional como una vía de difusión, la cual dependerá del gradiente de concentración. Ello conduce a una aceleración significativa de la captación celular, sobre todo al inicio cuando el gradiente es más alto.

El metil-[5-amino-4-oxopentanoato] es un polvo cristalino blanco sensible a la luz que, a partir de una molécula, puede construir fácilmente un dímero cíclico con otra molécula. Es sensible a la temperatura y otras influencias físicas lo que hace que sea difícil su formulación galénica para su empleo en dermatología. Sólo la producción industrial altamente controlada puede garantizar la calidad apropiada de la formulación en la que se utiliza una molécula más pequeña, el hidrócloride, con un peso molecular de 181,6.

Después de la captación celular, el éster se disocia parcialmente a ALA y alcohol metilo. El ALA experimenta entonces su vía metabólica. Otros restos como el éster parecen entrar directamente en la síntesis de porfirinas, es decir, existen evidencias de la incorporación directa de MAL en la ruta de síntesis de las porfirinas e incluso de efectos estimulantes del MAL en la ruta porfirínica.

Al ser una molécula lipofílica penetra mejor a través del estrato córneo por lo que requiere un tiempo menor de incubación, 3 horas desde su aplicación. Peng y cols. describieron que el MAL penetraba hasta 2 mm de profundidad en carcinomas basocelulares frente a la capacidad de profundizar más limitada del ALA (74). Sin embargo, Ahmadi demostró en un estudio, in vitro de biopsias de piel humana, que cuando se utilizaba un periodo de 4 horas de incubación del ALA, conseguía una capacidad de penetración de cómo mínimo 2 mm desde la superficie lesional. Curiosamente, usando el mismo protocolo con MAL, se obtiene niveles más altos de PpIX con ALA, pero menos selectividad por el tejido enfermo que por el sano que con el empleo de MAL, tanto en el tratamiento de queratosis actínicas como en el acné.

La formulación del metil-éster del ALA en O/W es comercializada, a una concentración de 160 mg/g, con el nombre comercial de Metvix® por la compañía PhotoCure ASA (Oslo, Noruega), siendo Galderma (Freiburg, Alemania) la responsable de su distribución por Europa donde está aprobado su empleo para el tratamiento de queratosis actínicas, epiteloma basocelular superficial y nodular y enfermedad de Bowen.



Figura 5.5 Metvix®, nombre comercial del MAL (metil-éster-aminolevulinato) comercializado en Europa.

FUENTES DE LUZ UTILIZADAS EN LA TERAPIA FOTODINÁMICA

En la terapia fotodinámica la fuente de luz empleada viene determinada por el espectro de excitación del fotosensibilizante, la capacidad de penetración de la luz en los tejidos y la potencia. La fuente de luz ideal para la TFD en Dermatología debería cumplir los siguientes requisitos:

- Emitir una luz que sea bien absorbida por el fotosensibilizante.
- Capacidad de penetración adecuada en la piel para alcanzar su diana.
- Tener una adecuada fluencia y duración para producir la reacción fotodinámica.
- Poder administrarse en poco tiempo.
- Causar mínimas molestias y eritema, con ausencia de púrpura, costras ni discromías.
- Permitir una recuperación rápida del daño tisular causado, sin lesiones residuales. Las fuentes de luz empleadas en Dermatología para la realización de la TFD son fuentes de luz no coherente, fuentes de luz coherente o láser y la luz pulsada intensa (IPL).

Fuentes de luz no coherentes

Son las primeras fuentes de luz que se comenzaron a usar en la TFD y las que más se usan actualmente. Al emitir un haz muy grande, tienen el inconveniente de no poder enfocar sobre el objetivo cuando éste es muy pequeño, y la ventaja de que al poder iluminar campos amplios, se pueden tratar áreas grandes de forma simultánea. Las longitudes de onda empleadas se basan en el espectro de absorción de las porfirinas (Tabla 5.2):

- **Luz azul:** presenta el pico de máxima absorción a 400 nm (banda de Soret). Comenzó a emplearse con más frecuencia a finales de los 90 en el tratamiento de las queratosis actínicas, por tratarse de lesiones superficiales que no requerían gran penetración tisular. En 1997, la FDA aprobó su uso junto al ALA tópico para el tratamiento de las queratosis superficiales. Esta combinación ha demostrado ser eficaz para actuar sobre el fotoenvejecimiento cutáneo y en las últimas décadas se han realizado varios estudios sobre su utilidad en el tratamiento del acné.

Lámparas incandescentes	Bombillas convencionales.	Longitud de onda de banda ancha de 400nm a infrarrojo.	Cuarzo Halógenas Tungsteno
Arcos de alta presión	Lámparas que contienen gas que conducen electricidad a altas temperaturas.	Longitud de onda de banda ancha.	Arco de Xenon (600-660 nm) Arco de xenon mercurio
Arcos de baja presión (material fluorescente)	Lámparas que contienen gas que conducen electricidad a altas temperaturas.	Banda ancha	Vapor de mercurio
Diodo emisor de luz (LED)	Dispositivo semiconductor que emite luz policromática cuando es atravesado por la corriente eléctrica.	Banda estrecha de 20-50 nm, sin emisión infrarroja.	Arseniuro fosfuro de galio (630 nm); Aktilite®. Omnilux PDT®

Tabla 5.2 Fuentes de luz no coherente

- **Luz roja:** proporciona la máxima penetración tisular, aunque el coeficiente de absorción es menor a esta longitud de onda de 650 nm (banda Q). Permite el tratamiento de cáncer de piel no melanoma hasta una profundidad de 2-3 mm. Es la fuente de luz más empleada con el MAL. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del acné con ALA tópico aunque con efectos secundarios significativos.

Fuentes de luz coherentes o láseres

Son fuentes de luz monocromática y unidireccional que comenzaron a emplearse en los 90 en la TFD.

Presentan una serie de ventajas respecto a las fuentes de luz no coherente:

- Puede acoplarse un cable de fibra óptica para acceder a tumores internos.
- Permite seleccionar una longitud de onda determinada que maximice la profundidad de la penetración tisular.
- Capacidad para administrar mayor energía lumínica en menos tiempo al presentar mayor irradiancia.
- Permite aplicar la luz sobre áreas muy pequeñas con límites muy precisos y alta definición.

Los láseres pulsados parecen ser más eficaces que los de iluminación continua, siendo el láser de colorante pulsado el que parece ofrecer más ventajas al permitir seleccionar la longitud de pulso, lo cual evita la producción de púrpura. Su sistema de enfriamiento dinámico o en otros sistemas aire atmosférico enfriado, minimiza el dolor durante el disparo. No obstante, dos estudios recientes defienden que las fuentes de luz pulsada, aunque inducen reacción fotodinámica evidente, ésta es más débil que la que ocurre con fuentes de onda continua en el rango azul. Defienden que tanto el láser de colorante pulsado como el IPL liberan luz intensa en periodos de menos de 20 ms, lo cual puede suprimir el consumo de oxígeno y piensan que la exposición posterior a la luz ambiental parecen tener su contribución en el efecto clínico.

Luz pulsada intensa (IPL)

Es muy versátil lo que le permite usar longitudes de onda que se extienden entre el azul y los infrarrojos, excitando así a la PpIX mediante sus sucesivas bandas de absorbancia. Estudios preliminares sugieren que la TFD con luz pulsada intensa puede ser un tratamiento eficaz y bien tolerado para el acné, sin embargo, se requieren aún más ensayos controlados.

Patología inflamatoria	<ul style="list-style-type: none"> - Acné - Rosácea - Psoriasis - Liquen plano - Morfea - Alopecia areata - Liquen escleroso y atrófico
Patología tumoral	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma cutáneo de células T - Carcinoma escamoso - Prevención de cáncer cutáneo - Tratamiento paliativo de metástasis cutáneas - Eritroplasia de Queyrat - Queratitis actínicas - Queratoacantomas
Patología infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> - VPH: verrugas vulgares, condilomas, VIN, epidermodisplasia verruciforme - Hongos - Leishmania cutánea
Miscelánea	<ul style="list-style-type: none"> - Lesiones vasculares - Hirsutismo - Rejuvenecimiento fotodinámico - Hiperplasias sebáceas - Sarcoma de Kaposi - Queloides - Melanoma amelanótico - Granuloma anular - Halley-Halley - Nevus sebáceo - Hidrosadenitis - Paget extramamario - Linfadenosis benigna cutis - Poroqueratosis actínica - Enfermedad de Darier - Necrobiosis lipóidica - Pseudolinfomas

Tabla 5.3 Nuevas indicaciones prometedoras de la TFD.

ENSAYOS CLÍNICOS EN QUERATOSIS ACTÍNICA EN USA

Se revisarán los estudios clínicos piloto US FDA con Levulan. En fase II de los ensayos clínicos, 39 pacientes con QA no hiperqueratósicas de la cara y del cuero cabelludo recibieron 16 minutos y 40 segundos luz azul (BLU-U™, USA Pharmaceuticals, Wilmington, USA), después de una incubación del fármaco de



14-18 horas. El dolor fue un síntoma común durante y después del tratamiento, eritema y edema, se produjo formación de costras de hasta una semana de duración. En el 66% de los pacientes se resolvieron las QA a las 8 semanas del tratamiento. Un segundo tratamiento incrementó el aclaramiento al 85%. Los resultados positivos de estos estudios en Fase II generaron una evaluación adicional de ensayos clínicos multicéntricos controlados con placebo.

Esta Fase III de ensayos clínicos multicéntricos controlados con placebo incluyeron a 243 pacientes. Los parámetros de tratamiento eran los mismos que en la Fase II, incluyendo tratamiento de pacientes con QA, un periodo de incubación del fármaco de 14-18 horas y terapia con luz en la banda azul de 16 minutos y 40 segundos. Los resultados mostraron más del 70% de aclaramiento completo de los pacientes de las QA a las 12 semanas; aquellos que no se resolvieron fueron tratados de nuevo a las 24 semanas, el 88% de las personas tenían un porcentaje de aclaramiento del 75% o mayor de sus QA comparadas con el 20% en el grupo placebo. El dolor fue evidente de nuevo en la mayoría de los pacientes y necesitaron tiempo de inactividad con for-



Figura 5.6 Queratosis actínica tratada mediante 3 sesiones de TFD (ALA-IPL)

mación de costras y cicatrización El tiempo de baja y cicatrización es lo que se ha denominado “*efecto TFD*” y ha sido un tema de gran interés para los investigadores para intentar minimizar este efecto. Un efecto de significancia durante el ensayo clínico, pero no evidente para los observadores, fue que el 94% de los participantes notaron una apariencia cosmética buena o excelente. Los médicos interesados en mejorar la apariencia cosmética de la piel empezaron a mostrar interés en la TFD y como podría ser utilizada más en su actividad y en los ámbitos cosméticos que se han hecho hoy día tan populares en esta generación junto a los excepcionales avances en las fuentes de luz pulsada intensa y láser.

ENSAYOS CLÍNICOS EN QUERATOSIS ACTÍNICAS Y FOTOREJUVENECIMIENTO

En el año 2002, Gold publicó sus experiencias iniciales con ALA-FTD utilizando una fuente de luz azul. De los individuos estudiados no sólo hubo una resolución de las QA, sino que también hubo una respuesta de la piel de las áreas adyacentes resultando en un efecto rejuvenecedor. El efecto TFD también fue bastante evidente en esta serie de pacientes, los que recibieron ALA-TFD según el marcado original FDA que incluía a aquellos con tiempos de incubación del fármaco y de exposición a la luz largos.

En el 2003, Armenakas y cols., reportaron la utilización de un láser de colorante pulsado (PDL) de pulso largo en el tratamiento de las QA del cuero cabelludo. Este grupo demostró la eficacia y la seguridad del PDL con ALA-TFD en el tratamiento de las QAs en la cara y en el cuero cabelludo. Ellos también demostraron que un tiempo de incubación corto (3 horas) respondió de forma similar al tiempo de incubación largo (14-18 horas) en los pacientes que fueron tratados.

Otros investigadores también empezaron a comprobar si los tiempos de incubación cortos del fármaco ALA tratando la cara completa afectaba clínicamente y subclínicamente las QA además de proporcionar un efecto rejuvenecedor completo. Tourna y cols. mostraron que un tiempo de incubación de 1 hora era igual de eficaz al de 14-18 horas en la mejora de las QA y de los parámetros del fotoenvejecimiento (ej.: fotorejuvenecimiento con una fuente de luz azul). En este estudio se evaluaron ochenta pacientes. Se observaron mejoras en la coloración amarillenta de la piel, arrugas finas e hiperpigmentación moteada con un tiempo de incubación de 1 hora del fármaco.

Un segundo y muy importante estudio clínico realizado por Ruiz-Rodriguez y cols. en el que también evaluaron tiempos de incubación cortos (3 horas) y utilizaron luz pulsada intensa (IPL) como fuente de luz. Trataron 17 pacientes con una máquina IPL (tratamientos de cara completa) y mostraron que después de dos sesiones de ALA-IPL, la apariencia cosmética de la piel del paciente era excelente. Todas las QAs se aclararon con la terapia ALA-IPL y el 87% mostró una mejora en la textura de la piel, arrugas, alteraciones pigmentarias y telangiectasias.



Figura 5.7 Queratosis actínica cuero cabelludo; antes y después de la revisión del paciente a los 3 meses. Se aprecia disminución de más del 50% de las QA por tanto se clasifica como respuesta completa



Figura 5.8 Resultados de fotorejuvenecimiento mediante TFD



Figura 5.9 Resultados de fotorejuvenecimiento mediante TFD



Figura 5.10 Enfermedad de Bowen - terapia fotodinámica



Figura 5.11 “Efecto FTD” (baja y cicatrización)

Gold y cols. utilizaron un tiempo de incubación corto (30-60 minutos) en 10 pacientes (cara completa) con ALA y una fuente de luz azul de alta intensidad. Halló que el 83% de todas las QAs respondieron al tratamiento. Así como, hubo una mejora en las patas de gallo del 90%, rugosidad de la piel en el 100%, hiperpigmentación en 90%, y del eritema facial en el 70%. Goldman y cols. trataron a 32 pacientes con QAs y fotoenvejecimiento con luz azul y un tiempo de incubación del fármaco de 1 hora. Ellos encontraron que el 90% de las QAs respondieron al tratamiento y hubo una mejoría de la textura de la piel en el 72% y de las alteraciones de la pigmentación del 59%. Además, que el 62.5% de los pacientes en su estudio que habían sido tratados previamente con crioterapia de sus QA, preferían la TFD como modalidad de tratamiento. Avram y cols. publicaron un estudio en el que utilizaron un IPL como fuente de luz y un tiempo de incubación del ALA de 1 hora en 17 pacientes para tratar la cara completa. En su estudio estos autores observaron que el 69% de las QA respondieron con un solo tratamiento al igual que una

mejora del 55% en las telangiectasias, 48% en las alteraciones de la pigmentación y un 25% en la textura de la piel. Alexiades-Armenakas y cols. estudiaron 19 pacientes con queilitis actínica y un PDL mostró un 68% de aclaramiento a los 12 meses. Todos estos estudios respaldan que la utilización de ALA-FTD en el tratamiento de las QAs, queilitis actínicas y los signos de fotoenvejecimiento pueden mejorar con un menor número de tratamientos que con otras modalidades.

Se han publicado cinco ensayos clínicos en la literatura médica realizados en USA tratando la mitad de la cara. El primero por Alster y cols., compararon ALA con un IPL en la mitad de la cara con IPL solo en la otra hemicara en 10 pacientes. Se observó que el lado de la cara que fue tratado mediante ALA-IPL mejoró en los parámetros de fotorejuvenecimiento comparados con el otro lado de la cara tratado con IPL. Key examinó pacientes utilizando un PDL con ALA en una mitad de la cara; el lado tratado con ALA-PDL mostró parámetros mejores en fotorejuvenecimiento con el otro lado tratado con PDL únicamente. Marmur y cols. trataron una mitad de la cara con ALA-IPL y la otra mitad con IPL, se realizaron biopsias para examinar los cambios ultraestructurales como resultado de los tratamientos mediante ALA-IPL e IPL, buscando específicamente la producción de colágeno tipo I. Encontraron que la producción de colágeno tipo I era mayor en los pacientes tratados con ALA-IPL que en los tratados solamente con IPL.

Dover y cols. realizaron un protocolo de tratamiento en el que los pacientes se trataron mediante ALA-IPL en una mitad de la cara con un intervalo de 3 semanas seguidos de dos tratamientos adicionales de IPL en la cara completa y fueron evaluados 4 semanas después del último tratamiento con IPL. En este ensayo clínico participaron veintinueve pacientes. Encontraron una mejora en la puntuación global del fotoenvejecimiento (80% vs. 50%); hiperpigmentaciones moteadas (95% vs. 65%); y mejora en las líneas finas (55% vs. 20%). No hallaron cambios estadísticamente significativos en la aspereza de la piel al tacto o del color amarillento.

Gold y cols., realizaron un ensayo clínico utilizando ALA-IPL en la mitad de la cara e IPL en la otra mitad. Se realizaron tres tratamientos con un intervalo de 4 semanas con un seguimiento de 1 y 3 meses. En estudio se incluyeron 30 pacientes. Encontraron cambios en el lado de la cara tratada con ALA-IPL frente al lado tratado mediante IPL solo de: mejora en las QA (78% vs. 53.6%), patas de gallo (55% vs. 28.5%); aspereza de la piel al tacto (55% vs. 29.5%); hiperpigmentación moteada (60.3% vs. 37.2%); y eritema (84.6% vs. 53.8%). No se observaron efectos adversos ni el efecto TFD.

Todos estos ensayos clínicos confirmaron la eficacia de los periodos de incubación corta del fármaco,

en la cara completa para el tratamiento de las queratosis actínicas (QAs) y del fotorejuvenecimiento. La mayoría de los clínicos están utilizando esta modalidad de tratamiento de forma regular en sus prácticas clínicas y los pacientes han respondido positivamente al tratamiento. La mayoría de los médicos utilizan un tiempo de incubación de 1 hora para el ALA antes de la exposición al láser o fuente de luz.

ENSAYOS CLÍNICOS RECIENTES DE IMPORTANCIA

Tschen y cols. evaluaron 110 pacientes tratados con ALA-TFD un porcentaje del 76% y 72% de aclaramiento completo al mes y a los dos meses del tratamiento. Se hizo un segundo tratamiento para las lesiones residuales y se observó un aclaramiento completo del 86% al cuarto mes y del 78% a los 12 meses. El 19% de las lesiones recurrieron a los 12 meses, confirmado mediante examen histológico y esto es así dentro de la tasa esperada de recurrencias de las QAs con otras modalidades de tratamiento y que a su vez muestra el potencial de la tasa de éxito del ALA-TFD a largo plazo.

Un informe reciente por Gold revisó la farmacoeconomía utilizando ALA-TFD comparado con otros tratamientos utilizados comúnmente en las QAs y encontró que el ALA-TFD es económicamente viable en estos días de atención médica administrada y el coste compite entre los proveedores de cuidados sanitarios. Redbord y Hanke observaron los perfiles de efectos adversos (EAs) en la población de pacientes. Dos EAs, denominados fototoxicidad, fueron vistos en 200 casos en los que se realizó TFD, demostrando de nuevo la seguridad de esta terapia cuando se utiliza con periodos de incubación cortos del fármaco. Ruiz-Rodriguez y cols., informaron sobre la utilización de los láseres fraccionales para aumentar la penetración del ALA en la piel cuando se utilizan previamente a los tratamientos ALA-TFD en un estudio dividido, comparando las dos hemifaros tratadas. Estos autores mostraron que con el láser fraccional previo a la aplicación del ALA, las líneas periorbitales y las arrugas mejoraron más en el lado donde se usó el láser fraccional previo al ALA-TFD. La utilización del láser fraccional también ha sido reportado por Gold y cols. en un caso en el que se utilizó ALA-TFD para el tratamiento de una verruga plantar recalcitrante.

METVIX - METIL ÉSTER DEL ALA PARA QUERATOSIS ACTÍNICA (QA) - CÁNCERES DE PIEL NO MELANOMAS Y FOTOREJUVENECIMIENTO

El segundo fotosensibilizador, el metil éster del ALA (metil-éster-aminolevulinato), MAL, Metvix[®], Laboratorios Galderma, y se utiliza actualmente de forma regular en Europa y en Australia. Tiene la aprobación CE para el tratamiento de queratosis actínicas (QAs) no hiperqueratósicas de la cara y del cuero cabelludo y para el tratamiento de cánceres de células basales no adecuados para la cirugía convencional. Se han publicado numerosos estudios clínicos para demostrar la eficacia de este producto en el tratamiento de las queratosis actínicas, enfermedad de Bowen y cánceres de piel no melanomas. Estos se resumen en la Tabla 5.4. Los estudios clínicos que han sido publicados están bien realizados, bien diseñados y han mostrado concluyentemente la eficacia del MAL en el tratamiento de las QAs, enfermedad de Bowen y los cánceres de piel no melanomas. Respecto a los cánceres, se han publicado recientemente estudios clínicos demostrando la eficacia del MAL a los 5 años.

En los Estados Unidos, el MAL está aprobado por la FDA para el tratamiento de las queratosis actínicas no hiperqueratósicas de la cara y del cuero cabelludo. El MAL no ha recibido todavía la aprobación FDA para el tratamiento de los carcinomas basales en el mercado de los EE.UU.

El MAL es el más utilizado, en todos los ensayos clínicos publicados hasta la fecha con la fuente de luz roja a 630 nm. El uso recomendado del MAL requiere la preparación de la lesión previa a la incubación del fármaco y de la exposición a la luz. Las lesiones se preparan mediante curetaje suave seguida por un periodo de incubación de 3 horas. El fármaco se incuba bajo un plástico oclusivo para aumentar su penetración. La exposición a la luz, en la forma de luz roja, se realiza después de las 3 horas del periodo de incubación del fármaco. A través de muchos ensayos clínicos se ha determinado que se deben realizar de forma rutinaria 2 tratamientos MAL-TFD con un intervalo de 1 semana para obtener una respuesta apropiada.

Tabla 5.4 Ensayos clínicos de tratamientos para QA, enfermedad de Bowen y cáncer de piel (no melanomas)

Study	No. of patients (patients enrolled)	No. of lesions treated with MAL-PDT (per protocol (PP))	Dosage regimen	Results (lesion complete response (CR)) at 3 months
Phase II study Braathen	110	384 MAL-PDT	Dose and regime finding study	Metvix 160 mg/g for 3 hours optimal (compared: 1 and 3 hours, 80 and 160 mg/g) Second Metvix PDT increased CR from 67% to 89% (lesions were prepared) Efficacy is better with lesion preparation than without
1 × Metvix PDT vs. double freeze thaw cryotherapy Szeimies	202 (102)	367 MAL-PDT	1 × MAL-PDT session For lesions on face and scalp = 93% of lesions vs. double cycle cryotherapy	Complete lesion response at 3 months: 1 × Metvix session (69%) as effective as double freeze-thaw cryotherapy (75%) 96% patients had excellent or good cosmetic outcome vs. 81% with cryotherapy 74% patients preferred Metvix PDT to previous other therapies
European double-blind, placebo-controlled trial	39		1 × MAL-PDT session vs. placebo	Complete lesion response at 3 months: 1 × Metvix session (76%) > placebo (18%)
2 × Metvix PDT vs. single cryotherapy, placebo controlled Foley/Freeman	200 (88)	295 MAL-PDT	2 × MAL-PDT sessions 7 days apart vs. single cycle cryotherapy	Complete lesion response at 3 months: 2 × Metvix sessions (91%) > cryotherapy (68%) > placebo (30%) 84% of patients had an excellent cosmetic outcome with Metvix PDT vs. cryotherapy (51%) 98% had excellent or good cosmesis with Metvix! 85% of patients rated Metvix better (61%) or equal (14%) to previous treatments
US double-blind, 2 × Metvix PDT vs. placebo-controlled trial Pariser	80 (42)	260 MAL-PDT	2 × MAL-PDT sessions 7 days apart vs. placebo	Complete lesion response at 3 months: 2 × Metvix sessions (89%) > placebo (38%) 97% of patients had excellent or good cosmetic outcome with Metvix PDT 73% of patients preferred Metvix PDT to other previous therapies
Single Metvix PDT vs. dual Metvix PDT Tarstedt	211 (105)	400 MAL-PDT	1 × MAL-PDT session, retreat only noncomplete responding lesions at 3 months (19%) Regime I vs. 2 × MAL-PDT 7 days apart Regime II	At 3 months: For thin lesions, complete lesion response similar with 1 × Metvix (93%) and 2 × Metvix (89%) For thicker lesions, CR better with 2 × Metvix (84%) than 1 × Metvix (70%), which improved after repeat treatment at 3 months (86%) Regime I is not inferior to regime II Overall: Regime I: 92% (81% after first session); Regime II: 87% For thin lesions: Regime I 97%; Regime II 89% For thicker lesions: Regime I: 88%; Regime II: 84%
Intraindividual (right-left) comparison 1 × Metvix® PDT vs. double cyotherapy15 Aktion Study, Morton	119	758	1 × MAL-PDT session, vs. double freeze thaw cryotherapy, Noncomplete responding lesions retreated at 3 months MAL-PDT 14.9% Cryotherapy 26.8%	Complete lesion response at 3 months: 83% 1 × Metvix® session 72% double freeze thaw cryotherapy Half as many lesions (10% vs. 20%) required retreatment at 3 months with Metvix® to achieve similar CR rates at 6 months (86% Metvix® PDT vs. 83% cryotherapy) ‘Excellent’ cosmetic outcome 71% Metvix® PDT 57% cryotherapy Overall patient preference was significantly higher with Metvix × (45% vs. 10%; $p < .001$)

Habitualmente se produce el *efecto FTD* (tiempo de baja y cicatrización) en la mayoría de los tratamientos, muy probablemente como resultado del periodo de incubación más largo que se utiliza con el MAL y también por la mayor profundidad de penetración de la luz roja. No se han realizado estudios comparativos para determinar las diferencias en la eficacia y los efectos adversos, entre el Levulan® con 1 hora de periodo de incubación con el Metvix® utilizando 3 horas de periodo de incubación. También se han descrito dos casos de reacciones alérgicas y esto sigue siendo una preocupación para los que utilizan esta terapia. En el primer caso se hizo un test de alergia que mostró una respuesta alérgica al MAL pero no al ALA. En los dos casos, se observó una dermatitis de contacto intensa.

Los estudios clínicos sobre el fotorejuvenecimiento con MAL apenas están comenzando. La mayoría de las investigaciones se están realizando por toda Europa en torno a las QAs y el fotorejuvenecimiento. El primero, por Zane y cols, estudiaron 20 pacientes con 137 QAs y fotoenvejecimiento severo. Encontraron un aclaramiento del 83.3% de las QAs después de dos tratamientos, también hubo una mejora en el fotoenvejecimiento, hiperpigmentación moteada, líneas finas, aspereza y color amarillento de la piel. La mayoría coincide en que para tener éxito en el ámbito estético, se deberán variar los parámetros de tratamiento en el MAL para que el efecto FTD sea el menor posible.

ALA-FTD- EN EL ACNÉ VULGAR, HIPERPLASIA DE GLÁNDULAS SEBÁCEAS E HIDRADENITIS SUPURATIVA

El acné vulgar sigue siendo una de las condiciones de la piel más comunes que se observan en dermatología. Los pacientes con lesiones acnéicas y que han sido tratados mediante tratamientos convencionales como, además de las medidas higiénicas, consejos dietéticos, antibióticos tópicos, sistémicos, anticonceptivos con o sin antiandrogénicos e incluso los retinoides también tópicos o sistémicos como la isotretinoína, que no están exentos de efectos adversos y no siempre controlan las lesiones acnéicas, en muchas ocasiones, bien por motivos estéticos, médicos o por las altearaciones cicatriciales residuales, buscan algún especialista en tratamientos mediante láser en el intento de curar o paliar esta condición. Los estudios estadísticos han mostrado que más del 30% de todas las citas dermatológicas son para el cuidado del acné vulgar. Además, el acné sigue siendo uno de los trastornos dermatológicos más comunes que afectan a las personas y los informes muestran que entre el 70% al 90% de la población sufrirá de acné vulgar en algún momento de su vida. Con el conocimiento de que el ALA penetra en la unidad pilosebácea, la investigación en diversas entidades asociadas a las glándulas ha surgido y será revisada en esta sección. Una discusión sobre la patofisiología del acné vulgar está fuera del ámbito de este capítulo.

Los médicos han observado que la exposición a la luz ultravioleta (UV) es eficaz en la mayoría de los pacientes que sufren de acné vulgar. Este fenómeno se ha descrito como una respuesta natural de TFD en la que hay destrucción selectiva de la bacteria *Propionibacterium acnes* (bacilo Gram-positivo, de crecimiento



Figura 5.12 Procedimiento de tratamiento MAL-FTD. (A) Preparación de la lesión. (B) Aplicación de la crema Metvix®. (C) Iluminación con banda de luz roja (630 nm) Atkilite®.

<p>(I) Acné con escasos comedones 1º Paso: tratamiento comedolítico.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1ª elección: ADAPALENO. - Alternativas: tretinoína, ácido salicílico, ácido azelaico. <p>2º Paso: isotretinoína oral.</p>
<p>(II) Acné pápulo-pustuloso 1º Paso: PERÓXIDO DE BENZOILO. 2º Paso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - P. de Benzoilo + Antibióticos (Ab) tópicos (durante un máximo de 6 meses), indicado en acné inflamatorio. - P. de Benzoilo + retinoides tópicos, en acné parcialmente comedoniano. <p>3º Paso: antibióticos (6 meses) + P Benzoilo (acné inflamatorio) + retinoide tópico (componente comedoniano). 4º Paso: isotretinoína oral.</p>
<p>(III) Acné nódulo-quístico 1º Paso: derivados de las tetraciclinas. 2º Paso: isotretinoína oral.</p>
<p>(IV) Acné con cicatrices 1º Paso: cicatrices superficiales: láser no ablativo, <i>peeling</i> superficial. 2º Paso: cicatrices profundas: <i>peeling</i> medio-profundo, <i>resurfacing</i> con láser de CO₂ o erbio, dermabrasión.</p>

TRETINOÍNA (crema 0,25-0,5-1%; gel 0,25-1%; solución 0,5%)	-Intensa acción comedolítica al inhibir la queratinización y propiedades antiinflamatorias. -Efectos adversos: dermatitis irritativa, fotosensibilidad.
ADAPALENO (gel o crema 0,1%)	-Eficacia similar a la tretinoína 0,25%. -Menor potencial de irritación y mayor estabilidad con la luz y el oxígeno.
ISOTRETINOÍNA (gel 0,5%)	Igual eficacia que la tretinoína, con menor irritación local.
TAZAROTENO	Mayor eficacia que la tretinoína pero menos tolerable.

ANTIBIÓTICOS ORALES DE 1ª LÍNEA	<ul style="list-style-type: none"> - Ciclinas (Oxitetraciclina o Tetraciclina). - Eritromicina.
ANTIBIÓTICOS ORALES DE 2ª LÍNEA	Tetraciclinas de 2ª generación: <ul style="list-style-type: none"> - Doxiciclina. - Minociclina.
ANTIBIÓTICOS ORALES DE 3ª LÍNEA	<ul style="list-style-type: none"> - Trimetoprim-Sulfametoxazol.

Tabla 5.5 TERAPIA CONVENCIONAL DEL ACNÉ. Esquema terapéutico de Van de Kerkhof. Retinoides tópicos. Antibióticos empleados por vía oral en el acné.

relativamente lento, no esporulado y anaerobio estricto, aunque se cree que posee aerotolerancia) dentro de la unidad pilosebácea produciendo una destrucción selectiva de la lesión acné vulgar. Los médicos no recomiendan la exposición regular a la luz UV debido a los efectos adversos potenciales a largo plazo que pueden asociarse con el exceso de exposición, que incluyen el envejecimiento de la piel la aparición de lesiones malignas.

La respuesta FTD que se ve en las lesiones del acné vulgaris implica una TFD similar a lo observado en la TFD exógena. Esta reacción TFD implica la producción de porfirinas por el la bacteria *P. acnes* por si



Figura 5.13 Hemicara derecha de paciente con disminución discreta de lesiones después de 6 sesiones de láser de colorante pusado (PDL).



Figura 5.14 Resultados de la terapia fotodinámica en acné inflamatorio facial.



Figura 5.15 Resultados de la terapia fotodinámica en acné inflamatorio facial.



Figura 5.16 Resultados de la terapia fotodinámica en acné inflamatorio facial.

mismas durante su crecimiento y proliferación en las unidades foliculares inflamatorias, como lesiones acnéicas no inflamatorias que se vuelven de naturaleza inflamatoria. Las porfirinas que se producen durante esta proliferación son PpIX y la coproporfirina III. Su espectro de absorción está en el ultravioleta (UV) cercano (200-400 nm) y por el espectro visible de la luz. Por lo tanto los aparatos de fototerapia se han desarrollado para que puedan emitir en la banda de la luz azul o la roja (630 nm) para el tratamiento de las lesiones del acné vulgar. EL proceso de la FTD que se observa en esta reacción implica la fotoexcitación de las porfirinas de la bacteria anaerobia del del P. acnes después de la exposición a la fuente de luz apropiada. En este proceso se forma singletes dentro de las bacterias en sí y la destrucción final selectiva de las bacterias. (Nota: Debido a las diferencias en sus capas electrónicas, el oxígeno singlete y el oxígeno triplete difieren en sus propiedades químicas. Las reacciones con oxígeno normal (triplete) tienen mecanismos de tipo radicales libres, por lo que requieren la activación por calor para su inicio, aunque luego continúan sin dificultad por ser fuertemente exotérmicas. Ejemplo: Combustión de los alcanos. El oxígeno singlete no es un radical sino una especie activada. Por ello no reacciona con los alcanos, pero sí con ciertos alquenos dando reacciones de adición concertada. Los efectos dañinos de la luz solar sobre muchos materiales orgánicos (polímeros, etc) a menudo se atribuyen a los efectos del oxígeno singlete). La reacción ocurre rápidamente y ha sido demostrada in vivo. Además,

Nombre	Abreviación	Longitud de onda (nm)	Energía por fotón (eV)
Ultravioleta cercano	NUV	400 – 200	3,10 – 6,30
Onda larga	UVA	400 – 320	3,10 – 3,87
Onda media	UVB	320 – 280	3,87 – 4,43
Onda corta	UVC	283 - 200	4,43 – 6,20
Ultravioleta lejano	FUV, VUV	200 – 10	6,20 - 124
Ultravioleta extremo	EUV, XUV	91,2 – 1	13,6 – 1240

Figura 5.17 Radiación ultravioleta (UV). Subtipos.

Tabla 5.6 Parámetros de láser y luz pulsada utilizados en terapia fotodinámica (TFD)

Device (Company)	Treatment parameters
IPL Quantum SR* (Lumenis Ltd., Yokneam, Israel)	560 nm filter Double pulse (2.4/4.0 ms with 10 ms delay) Single pass with no overlap 25–35 J/cm ²
Lumenis One* (Lumenis Ltd., Yokneam, Israel)	560 nm filter Double pulse (4.0/4.0 s with 20 ms delay) Single pass with no overlap 15–25 J/cm ²
VascuLight SR* (Lumenis Ltd., Yokneam, Israel)	560 nm filter Double pulse (3.0/6.0 ms with 10 ms delay) Single pass with no overlap 30–35 J/cm ²
EsteLux Pulsed Light System* (Palomar Medical Technologies, Burlington, MA)	20 ms 19–30 J/cm ² Single pass with no overlap
Photogenica V Star* (Cynosure Inc., Chelmsford, MA)	585 nm or 595 nm wavelength PDL 10 mm spot size 40 ms pulse width 7.5 J/cm ² Two passes with 50% overlap
V Beam (Candela Corp., Wayland, MA)	595 nm PDL 10 mm spot size 6 ms pulse width 7.5 J/cm ² Two passes with 50% overlap
ClearLight* (Lumenis Ltd., Yokneam, Israel)	405–420 nm blue light 8–10 minutes under light
BLU-U* (Dusa Pharmaceuticals, Wilmington, MA)	417 nm ± 5 nm blue light 8–15 minutes under light
SkinStation* (Radiance, Orangeburg, NY)	500–1200 nm pulsed light Two passes 45 J/cm ²
Aurora (Syneron Medical Ltd., Yokneam, Israel)	580–980 nm Optical energy of 16–22 J/cm ² ; RF energy of 16–22 J/cm ² Single pass
PhotoLight* (Cynosure Inc., Chelmsford, MA)	550 nm filter 8 J/cm ² 15–20 ms Single pass
Sciton BBL* (Sciton Inc., Palo Alto, CA)	560 nm BBL filter 14 J/cm ² 12 ms Single pass

mediante la utilización de un fotosensibilizador tópico a la reacción se ha demostrado que produce un efecto sinérgico, haciendo a la TFD una opción viable para la mayoría de las personas que padecen de acné vulgar inflamatorio.

Los láseres y las luces pulsadas que se han desarrollado para el tratamiento del acné vulgar se dividen en dos clases principales; aquellos que destruyen las glándulas sebáceas por sí mismos y de esta forma la unidad pilosebácea completa, y aquellos que destruyen el propionibacterium acnes. Aquellos dispositivos médicos que destruyen el P. acnes incluyen a los láseres que emiten en la banda del azul (excímero, 382 nm), en la banda del verde (láser de KTP, 532 nm), banda del amarillo (láseres de colorante pulsado, PDL, 585-595 nm) y en la banda del rojo (láser rubí - 694 nm, láser alejandrita - 755 nm, láser diodo - 800-810 nm) y las fuentes de la luz pulsada intensa (IPLs). Aquellos aparatos que destruyen las glándulas sebáceas incluyen láseres que emiten en la banda del infrarrojo cercano (1320, 1440, 1550 nm, recientemente se ha descrito que los ácidos grasos tienen un pico de absorción alto en el rango de los 1727 nm y se están desarrollando actualmente láseres de erbio dopados para la destrucción de las glándulas sebáceas) y aparatos de radiofrecuencia (RF). Recientemente, el interés se ha convertido en la destrucción de P. acnes junto a la destrucción parcial de la glándula sebácea, como se propone en el mecanismo de acción de la TFD en el tratamiento de las lesiones del acné vulgar.

La utilización de ALA-FTD se ha convertido en una nueva opción terapéutica muy excitante para el tratamiento del acné vulgar inflamatorio de moderado a severo. El tiempo dirá la importancia de esta terapia y si se convertirá en el principal tratamiento en dermatología. Su utilización con los de cirujanos láser ha crecido de manera constante durante los últimos años y cada vez es más popular entre los dermatólogos, cirujanos cutáneos y en la medicina y cirugía estética que tratan de forma regular a pacientes afectados de acné vulgar.

El primer ensayo clínico publicado en el que se utilizó ALA-FTD en el tratamiento del acné vulgar fue por Hongcharu y cols. Este grupo estudió 22 pacientes que se trataron mediante ALA y con una fuente de luz con una longitud de onda de 550-570 nm. El ALA se incubó por un periodo de 3 horas antes de la exposición a la luz. Después de cuatro semanas se evidenció un aclaramiento clínico evidente. Sus pacientes experimentaron un “efecto TFD” caracterizado por foliculitis acneiforme, hiperpigmentación postinflamatoria, peeling

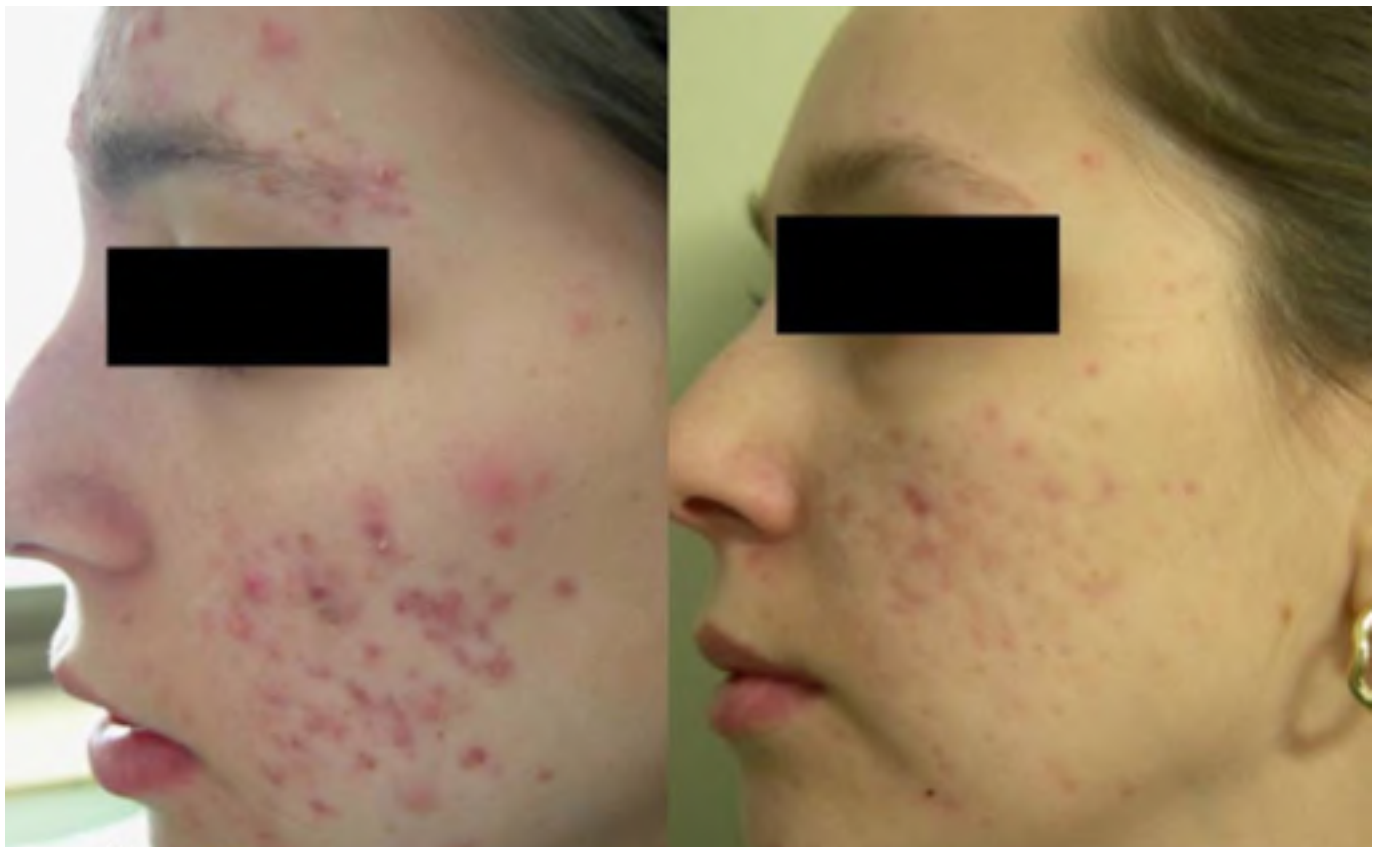


Figura 5.18 Hemicara izquierda con buenos resultados después de 6 sesiones de TFD.



Figura 5.19 Hemicara izquierda con buenos resultados después del tratamiento mediante láser ergio:YAG, con los siguientes parámetros: aplicación de anestesia tópica BLT (benzocaína, lidocaína, tetracaína). Primer pase VSP 140 mJ, 5mm, R11 handpiece, seguida por 2 pases SP1 300mJ, 5mm. No hubo recurrencia en los 6 meses de seguimiento.

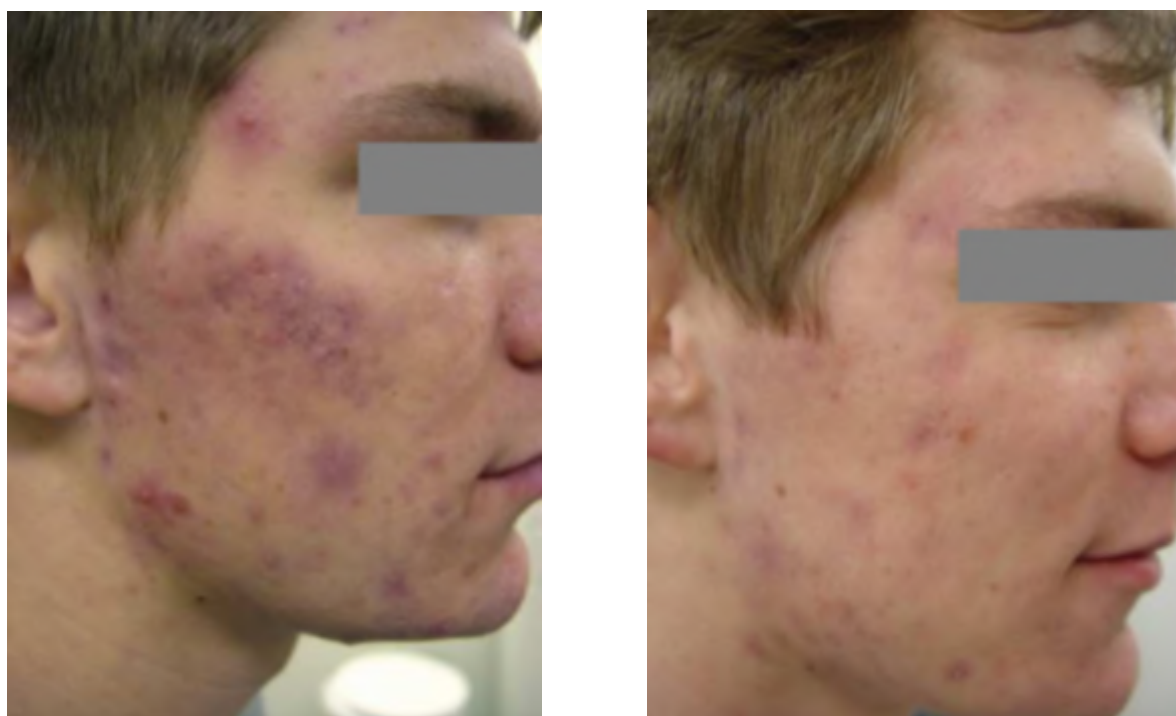


Figura 5.20 Hemicara derecha con buenos resultados después del tratamiento mediante láser Nd:YAG a 1064 nm, con los siguientes parámetros: densidad de energía: 20-70 J/cm², anchura de pulso: 10-50 ms, spot de 6 mm. En el acné quístico se utiliza (parámetros como deben ser protocolizados en *densidad de energía/anchura de pulso/tamaño de spot*. Acné quístico: 50/35/6 y acné vulgar inflamatorio: 50/45/6.

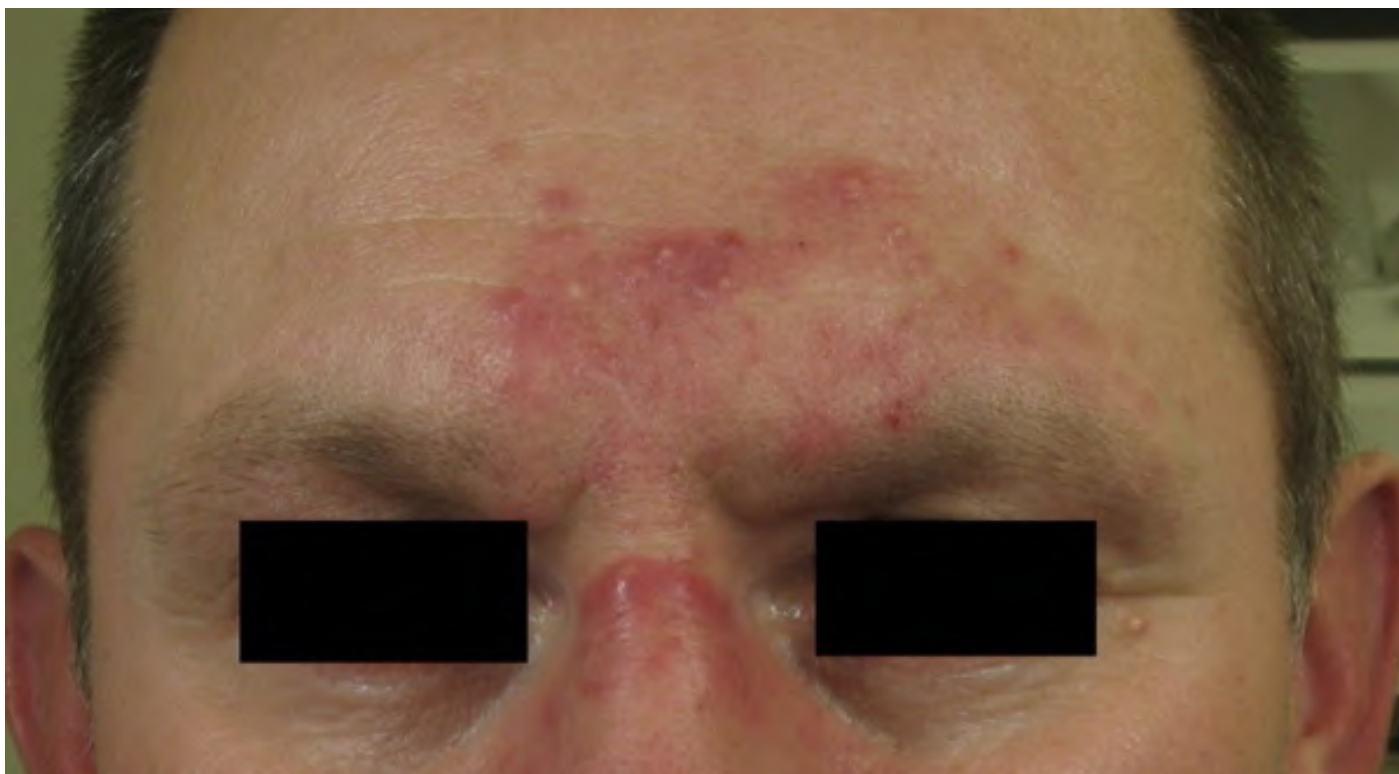


Figura 5.21 Acné quístico en región frontal tratada mediante láser nd:YAG a 1064 nm, en este caso como en los anteriores, no se ha utilizado TFD (ALA o MAL). Se han empleado los siguientes protocolos de tratamiento: Fluencia: 50 J/cm², duración de pulso: 14 msec, tamaño de spot 6 mm. Se utiliza la siguiente nomenclatura: 50/14/6. Para el enfriamiento de la piel se empleó aire atmosférico enfriado a 4-5 ° C (Zimmer®).

(descamación) superficial y formación de costras. Itoh y cols. reportaron su experiencia con ALA-TFD para el acné vulgar utilizando un láser de colorante excímero pulsado a 635 nm y ALA con un periodo de incubación de 4 horas en un solo paciente con un acné facial intratable. El área tratada permaneció libre de enfermedad durante un periodo de ocho meses de seguimiento. EL paciente experimentó un efecto TFD que se manifestó por eritema, edema y formación de costras inmediatamente después del tratamiento. En un estudio ulterior, Itoh reportó su experiencia con 13 pacientes utilizando ALA-TFD y una fuente de luz halógena a 600-700 nm. Todos los pacientes mostraron mejora de sus lesiones de acné inflamatorio con lesiones acnéicas nuevas que se redujeron a los 1, 3 y 7 meses siguientes a la terapia. Una vez más, se observó un efecto TFD y algunos casos de recurrencia después de los 6 meses siguientes al tratamiento.

Poco después se realizaron estudios con ALA-TFD con un periodo de contacto corto, similar a los realizados con las QAs y el fotorejuvenecimiento. Goldman y cols informaron de su experiencia tratando acné vulgar e hiperplasia de glándulas sebáceas utilizando un periodo de incubación de 30-60 minutos y activación bien mediante IPL o con exposición de 15 minutos a luz azul. Después de los tratamientos no hubo dolor ni efecto TFD.

Gold usó un periodo de incubación del fármaco de 30-60 minutos y una fuente de luz azul de alta intensidad para evaluar lesiones de acné vulgar de moderadas a severas.. En este estudio se utilizó ALA y luz azul una vez por semana y los pacientes se evaluaron a los 1 y tres meses después del último tratamiento. Hubo respuestas al tratamiento del 60%. Como en el estudio anterior, los tratamientos fueron bien tolerados y no se evidenció ningún efecto TFD.

Goldman y cols. trataron 22 pacientes con acné inflamatorio moderado o severo con luz azul y sin ALA. La terapia mediante luz azul se realizó dos veces por semana durante 2 semanas con seguimiento a las dos semanas; se utilizó luz azul más ALA dos veces con un intervalo de dos semanas con un seguimiento de dos semanas. Había una mayor tasa de respuestas en el grupo que se trató con luz azul más ALA que en el grupo que se trató con luz azul solo. No se observaron efectos adversos. Taub publicó su experiencia con un periodo de contacto corto en la cara completa utilizando terapia con luz azul o IPL con radiofrecuencia. Se evaluaron 18 pacientes. Los pacientes recibieron 2-4 tratamientos durante un periodo de 4-8 semanas. Las mejorías se observaron a los 4 meses después del último tratamiento, 11 de 18 mostraron una mejora del 50% y 5 tenían una mejoría mayor del 75%.

Gold y cols. informaron de su experiencia con periodos de contacto cortos utilizando ALA e IPL. A los pacientes se les realizó tratamientos mediante ALA-IPL una vez a la semana con un periodo de seguimiento de hasta tres meses después del último tratamiento. Este estudio clínico mostró una reducción del 72% de las lesiones en pacientes con acné vulgar moderado o severo. No se observó ningún efecto TFD y se incluyó a pacientes con todos los fototipos de piel.

Se han publicado recientemente en la literatura dos estudios tratando hemicaras con ALA-TFD. Santos y cols. informaron su experiencia con ALA-TFD en lesiones de acné vulgar inflamatorio moderado a severo utilizando ALA-TFD. Se trataron 30 pacientes con un periodo de incubación corto en la cara completa. Diez de 13 pacientes mostraron una respuesta marcada en el lado de la cara donde se utilizó ALA-IPL frente al lado de la cara tratado con IPL solo después de un solo tratamiento. Un segundo estudio comparando los dos lados de la cara fue realizado por Rojanamatin y cols. confirmando los resultados descritos por Santos y cols. They evaluó a 14 pacientes tratando una hemicara con ALA-TFD y la otra con IPL mostrando que el área tratada con ALA-IPL era superior al tratamiento con IPL solo.

Otros informes recientes mostraron el éxito del ALA-TFD en el tratamiento de acné vulgar inflamatorio con otras fuentes de luz. Alexiades-Armenakas reportaron su experiencia con PDL y ALA en acné inflamatorio vulgar. Un tiempo medio de incubación del fármaco de 45 minutos y una media de tres sesiones con PDL aclararon la totalidad de los 14 pacientes. Miller y Van Camp informaron sobre el éxito con la utilización de ALA y KTP en pacientes con acné inflamatorio vulgar.

Actualmente se está realizando un ensayo clínico controlado multicéntrico en USA en el que se evaluará la utilización de ALA en el tratamiento del acné vulgar inflamatorio moderado y severo. El estudio está controlando la efectividad de la luz azul en un ensayo piloto de la FDA para determinar que papel podría tener el ALA en USA en el futuro. La mayoría de los médicos están utilizando ALA-TFD en el tratamiento del acné vulgar inflamatorio de moderado a severo regularmente en sus clínicas. La mayoría han notado respuestas clínicas excepcionales.

En Europa, ha sido evaluado el MAL en varios ensayos clínicos pequeños para el tratamiento del acné inflamatorio vulgar. EN el primer informe con la utilización del metil éster del ALA, Wiegel y Wulf evaluaron 21 pacientes con acné vulgar inflamatorio moderado o severo. Se dieron dos tratamientos a estos pacientes con dos semanas de intervalo. Las áreas tratadas se prepararon de la forma habitual para el uso del metil éster del ALA mediante curetaje suave previo a la aplicación de la medicación que se ocluyó durante un periodo de tres horas antes de la exposición a la fuente de luz roja. Un grupo control no mostró cambios en sus lesiones acnéicas. Todos los pacientes en el estudio experimentaron un efecto TFD que consistió en un eritema severo, erupciones pustulares y exfoliación de la piel. También se observó dolor moderado o severo durante el tratamiento. Un segundo ensayo clínico europeo por Horfelt y cols. trataron a 30 pacientes con lesiones de acné vulgar inflamatorio moderado o severo. Este fue un análisis de las dos hemicaras, con un periodo de incubación de 3 horas con oclusión del fármaco, exposición a la luz roja y de nuevo dos tratamientos administrados a intervalos de 2 semanas. Al final del ensayo clínico, 12 semanas después del último tratamiento, había una reducción estadística en las lesiones del acné de 54% frente al 20% en el grupo control. De nuevo de observaron dolor y efecto TFD en los pacientes tratados. Se están realizando más ensayos clínicos en Europa para evaluar más a fondo el papel del metil éster del ALA en el tratamiento del acné vulgar inflamatorio moderado o severo.

La **hiperplasia de glándulas sebáceas** (HGS). Concepto: Hiperplasia sebácea: Lesión pseudotumoral con crecimiento de glándulas sebáceas maduras alrededor de un poro central que drena al exterior. Rinofima: Variedad clinicopatológica de rosácea que se asocia a hiperplasia de las glándulas sebáceas de la pirámide nasal.

La hiperplasia sebácea es una pápula de pequeño tamaño (usualmente menor de 1 cm), localizada en la cara, predominantemente en la frente, de varones de edad media o avanzada. Las pápulas son hemisféricas blanco-amarillentas con umbilicación central (Fig. 1). Asintomáticas, en ocasiones múltiples.



Figura 5.22 Hiperplasia sebácea. Pápulas amarillentas de superficie irregular y umbilicación central.

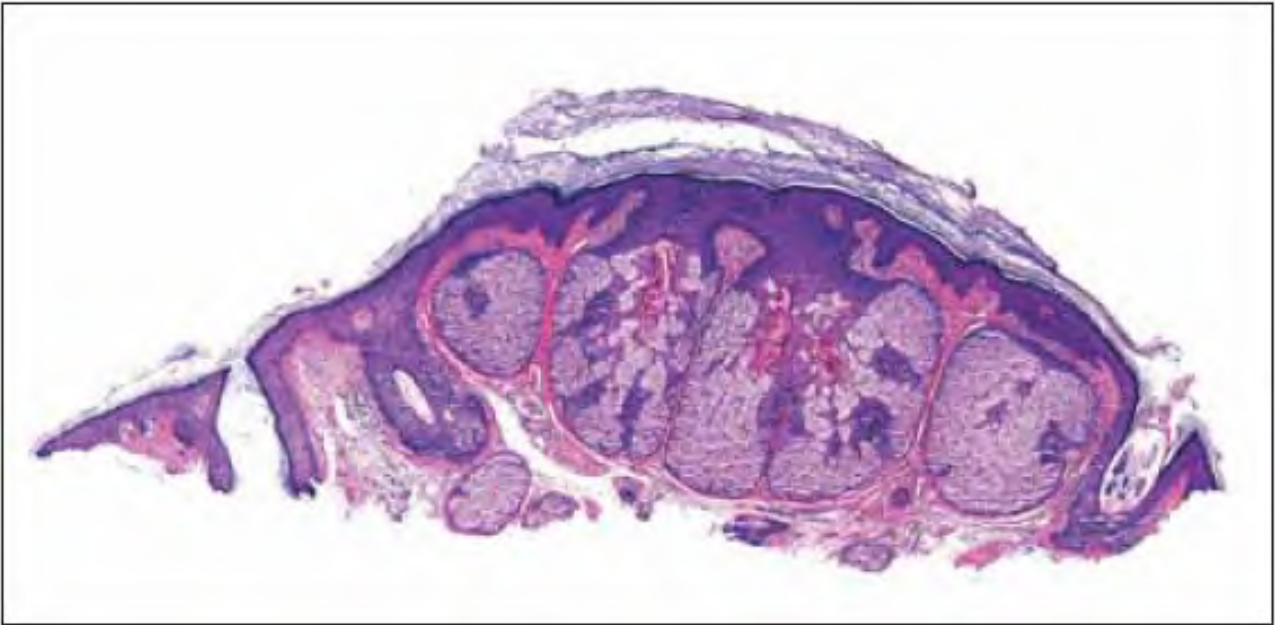


Figura 5.23 Hiperplasia sebácea. Gruesos lóbulos sebáceos conectados por infundíbulos con la epidermis.

Se han descrito hiperplasias sebáceas difusas afectando a amplias áreas de la cara en pacientes con seborrea que probablemente corresponden a hiperplasia verdadera.

El rinofima se caracteriza clínicamente por un incremento del tamaño de la nariz, proceso prácticamente exclusivo del varón adulto. La superficie de la nariz muestra una apariencia en empedrado debido a la prominencia de múltiples glándulas sebáceas, hay además dilatación de los poros excretores con seborrea espontánea y a la presión. En ocasiones hay lesiones clásicas de rosácea acompañantes. Es posible que el *demodex folliculorum* tenga un papel en el origen de esta hiperplasia reactiva.

Sus claves clínicas diagnósticas son:

- Hiperplasia sebácea: Pápulas amarillentas umbilicadas de predominio en la frente en varones de edad media o avanzada.
- Rinofima: Hiperplasia difusa de glándulas sebáceas con deformación e hipertrofia nasal en el contexto de rosácea.

Es una entidad en la que se han usado muchas modalidades terapéuticas. Estas han incluido la crioterapia, excisión, electrodesecación, vaporización láser e isotretinoína oral. Estas terapias se asocian con frecuencia con recurrencias lesionales o efectos adversos indeseables. Recientemente, Alster y cols. informaron sobre la utilización del ALA activado mediante láser de colorante pulsado con una longitud de onda de 595



Figura 5.24 Paciente portador de hidradenitis supurativa anal, perianal y glútea.

nm. A diez pacientes se les aplicó ALA con un periodo de incubación corto (1 hora) y se realizó 1-2 tratamientos con un intervalo de 4-6 semanas. Los resultados mostraron que siete pacientes tenían aclaramiento de las glándulas sebáceas hiperplásicas seleccionadas con sólo un tratamiento y 3 pacientes necesitaron 2 tratamientos para obtener los mismos resultados. El seguimiento de este grupo fue de tres meses. Las otras lesiones de los mismos pacientes sirvieron como control; algunos fueron tratados con láser de colorante pulsado y otros no fueron tratados con nada. Los tratamientos fueron bien tolerados por los participantes en este estudio. Richey y



Figura 5.25 Hidradenitis supurativa en múltiples localizaciones.



Figura 5.26 Hidradenitis supurativa única.

cols. evaluaron a diez pacientes con un contacto corto del fármaco ALA-TFD y una fuente de luz azul. A los pacientes se les efectuó de 3-6 tratamientos semanalmente y fueron seguidos durante un periodo de seis meses. EL setenta por ciento respondieron totalmente a la terapia y todos los pacientes mostraron al menos una respuesta parcial a la terapia. El porcentaje de recurrencias fue de hasta el 10-20% de las lesiones a los 3-4 meses del último tratamiento. Gold y cols. examinaron un contacto corto (30 minutos) ALA-TFD en un grupo de pacientes que recibió terapia bien mediante IPL o con una fuente de luz azul de alta intensidad. Los resultados después de 4 tratamientos realizados semanalmente mostraron que ambas terapias eran útiles en el tratamiento de la hiperplasia de las glándulas sebáceas con un 50% de respuesta de las lesiones durante el tratamiento y un periodo de seguimiento de tres meses.

La *hidrosadenitis* o *hidradenitis supurativa* (HS) es una enfermedad crónica del epitelio folicular que recubre las glándulas apocrinas. En 1839, Velpeau la describió por primera vez, aunque fue Verneuil quien le dio el nombre en 1854. Desde entonces, la HS se clasifica dentro de la llamada “tríada de oclusión folicular”, junto con el acné conglobata y la celulitis disecante del cuero cabelludo. En 1975 se añadió a este grupo el sinus pilonidal lo que dio lugar a la “tétrada de oclusión folicular”.

El tratamiento de la HS es variado e incluye medidas médicas y quirúrgicas. La elección de la alternativa terapéutica concreta para cada paciente debe individualizarse teniendo en cuenta sus características y las de su enfermedad, sobre todo su gravedad clínica, localización y extensión, ya que hay casos de lesiones únicas o múltiples, que interesan diversos territorios con una gravedad variable.

El tratamiento adecuado, es a menudo insuficiente y han resultado con recurrencia de la lesión o con la asociación de efectos secundarios y muchos pacientes están buscando nuevas indicaciones y nuevas modalidades terapéuticas. En el año 2004 Gold y cols. informaron acerca de su experiencia con cuatro pacientes que tenían hidrosadenitis recalcitrante y se les administró ALA-TFD utilizando un periodo de incubación corto (15-30 minutos) y exposición a la luz de banda azul. Después de 3-4 tratamientos había en este grupo de pacientes un 75-100% de reducción en las lesiones de la HS a los tres meses de seguimiento después de la última terapia. Otros han mostrado resultados similares en sus pacientes con hidradenitis supurativa con ALA-TFD; os resultados con MAL no han sido prometedores debido al efecto TFD y al dolor asociado con los tratamientos mediante MAL. Se considera que la HS recalcitrante, el tratamiento con ALA-TFD es una alternativa útil que podría ofrecer esperanza a aquellos pacientes que sienten que no tienen otras terapias potencialmente disponibles.

SELECCIÓN DE PACIENTES

La selección de pacientes para tratamiento con ALA-TFD es variada, como se ha visto en el número de entidades clínicas para las cuales se puede utilizar esta terapia. Incluso otros han encontrado otras indicaciones para el ALA-TFD pero están, una vez más, fuera del alcance de este capítulo la revisión de todas esas entidades y que se han mencionado al inicio. Sin embargo, la utilización de ALA-TFD es similar para todas las condiciones clínicas que pueden ser tratadas mediante esta terapia.

La selección adecuada del paciente asegura que:

1. Se ha elegido la indicación adecuada,
2. El paciente entiende que la mayoría de todos los tratamientos ALA-TFD que se están realizando en este momento no tienen todavía la aprobación FDA/CE, aunque la mayoría se han convertido en el estándar del tratamiento y son reconocidos como tales por los expertos en este campo, y
3. Que el paciente entiende totalmente los riesgos y los beneficios de este tratamiento y todas las alternativas terapéuticas disponibles con sus riesgos y beneficios.

EXPECTATIVAS DEL TRATAMIENTO

Los beneficios esperados del tratamiento con ALA-TFD dependen de la entidad o enfermedad que está siendo tratada. Para las QAs y el fotorejuvenecimiento se podría esperar el aclaramiento de las lesiones de las queratosis actínicas y la mejora en los parámetros del fotoenvejecimiento. En este caso también, se podría ver estos resultados en un porcentaje mucho más rápido que podría producirse el fotorejuvenecimiento típico. Los ensayos clínicos publicados con ALA-TFD muestran que muchos de los efectos se observan dentro de los 1 a 3 meses de los tratamientos con luz o láser, en comparación con el tratamiento del fotorejuvenecimiento típico que habitualmente se ven después de 4-5 sesiones.

Igualmente, para el acné vulgar inflamatorio, se podría esperar el observar los resultados a un ritmo mucho más rápido con ALA y luz/láser que con luz/láser solo. Los estudios clínicos, hasta ahora, apoyan esta premisa. Sin embargo, debe recordarse que esos son los beneficios esperados y que es crucial tratar a cada paciente de forma individualizada. Algunos de nuestros pacientes están emulando los resultados de los proyectos de investigación clínicos y responden de uno a tres tratamientos. No obstante, todos han reportado los resultados de los pacientes en los que se observa una mejoría clínica y existen otros que requieren un tratamiento más extenso del que fue planeado en un principio.

También debe recordarse que en los ensayos clínicos, a menos que se indique lo contrario, se utiliza habitualmente la monoterapia, mientras que en la vida real la mayoría de nosotros recomendaríamos la uti-

lización del ALA-TFD como un tratamiento adyuvante combinándola con otras modalidades de tratamiento y otros procedimientos cosméticos que se consideren adecuados.

ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO

No hay una forma exacta de utilización del ALA-TFD en cada una de las prácticas clínicas. Se pueden ofrecer consejos y sugerencias, ideas que se han reunido a través de los años y aprendizaje de los textos y de otros colegas, todo ellos investigando la mejor forma de utilizar el ALA en sus prácticas. Ha habido documentos de consenso recientes en los trabajos publicados respecto a ambos, ALA y MAL, y se contemplan otras mejoras prácticas en esos escritos.

Técnicas de tratamiento

La primera charla con el paciente es un examen minucioso de los riesgos y de los beneficios del procedimiento que se va a efectuar. Se debe explicar cada detalle y documentarlo completamente. Se debe entregar al paciente para su firma un consentimiento informado donde pueda verificarse que se ha dado toda la información necesaria así como las secuelas potenciales que puedan derivarse.

Ya que la mayoría de los tratamientos de TFD se realizan en la cara, este área se utilizará como ejemplo para el procedimiento. Si un paciente tiene antecedentes de herpes simple, es prudente comenzar tratamiento profiláctico 2-3 días antes del ALA-TFD mediante antivíricos (aciclovir, valaciclovir o famciclovir) y seguir durante 10 días. Debe limpiarse la cara completamente con una loción limpiadora como el Cetaphil®, posteriormente se utiliza un desengrasante como la acetona (solución desengrasante ceto-alcohólica) para aumentar la absorción del ALA. Se suele utilizar la microdermoabrasión y la solución jabonosa con acetona para desengrasar la piel y aumentar la absorción del ALA, en nuestro caso, en ocasiones realizamos láser fraccional (fototermólisis fraccional) tal y como se ha descrito previamente en este capítulo.

Ya hemos realizado tratamientos con MAL, obteniendo los mismos resultados que se han descrito por otros autores, que se podrían calificar en ocasiones de ambíguos no repetibles en todos los estudios y que con frecuencias se siguen de efectos adversos (molestias, dolor, efecto TFD), se han intentado periodos de incubación más cortos (1 hora, en lugar de las 3 horas como se sugiere en los protocolos de tratamiento) pero la obtención de resultados reducidos y el precio de la medicación (Metvix®) nos hizo desistir del mismo. Lo que se ha descrito anteriormente es compartido con otros colegas en ponencias, congresos, no sabemos con exactitud si ha sido de esta forma, ya que con alguna sorpresa se presentan trabajos de excelentes resultados obtenidos con el metil-éster del ALA y con la carencia de efectos adversos, en cualquier caso y aunque muy respetado, no es nuestra experiencia. Conocemos que se están realizando preparados magistrales del ALA, cuya fórmula es: 20% peso/volumen de solución de ácido aminolevulínico con 48% de alcohol. Mediante un aplicador, que se puede emplear un bastoncillo con algodón en su extremo. Una vez que la solución está preparada, se palica sobre la piel de manera uniforme cubriendo la frente, mejillas, mentón y al área nasal. Si están presentes lesiones de QAs o lesiones acnéicas inflamadas, se aplica rutinariamente una segunda capa a la/s lesione/s. Entonces se permite la incubación del fármaco en la piel. Para todas las aplicaciones prácticas, la incubación del fármaco es de una hora para el fotorejuvenecimiento y en las queratosis actínicas, 30-45 minutos para el acné vulgar inflamatorio y de una hora para la hiperplasia de las glándulas sebáceas. Para cada tratamiento sucesivo, se incrementa el periodo de incubación aproximadamente de 15 a 30 minutos.

Consejos importantes

El paciente está preparado ahora para la administración de la luz o el láser. Si se va a utilizar una fuente luz pulsada intensa (IPL), se recomienda que la piel sea limpiada de nuevo antes de la utilización de la fuente de luz. No deben quedar en la superficie de la piel residuos después de la aplicación del ALA. Si se va a utilizar una fuente de luz azul o PDL la mayoría recomiendan que la piel sea limpiada de nuevo, aunque no

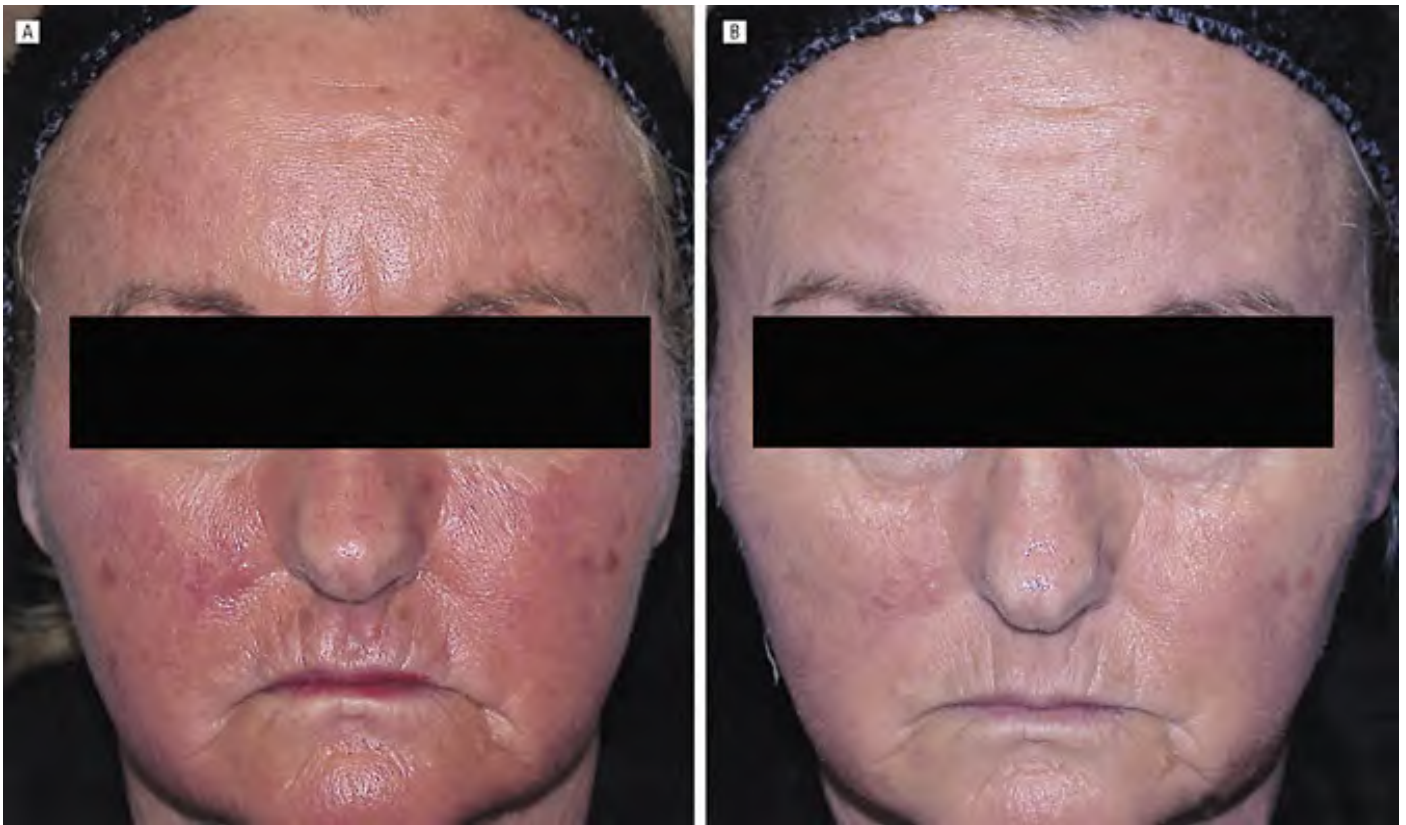


Figura 5.26 A. Reacción fototóxica en una paciente en el primer día después del tratamiento con ácido aminolevulínico/terapia fotodinámica con eritema moderado, edema ligero a moderado y áreas ocasionales con formación de costras. B. Una semana después del tratamiento casi no hay eritema o edema detectable y la formación de costras se ha resuelto. A Trial of Short Incubation, Broad-Area Photodynamic Therapy for Facial Actinic Keratoses and Diffuse Photodamage. Head and neck specialty group of New Hampshire.

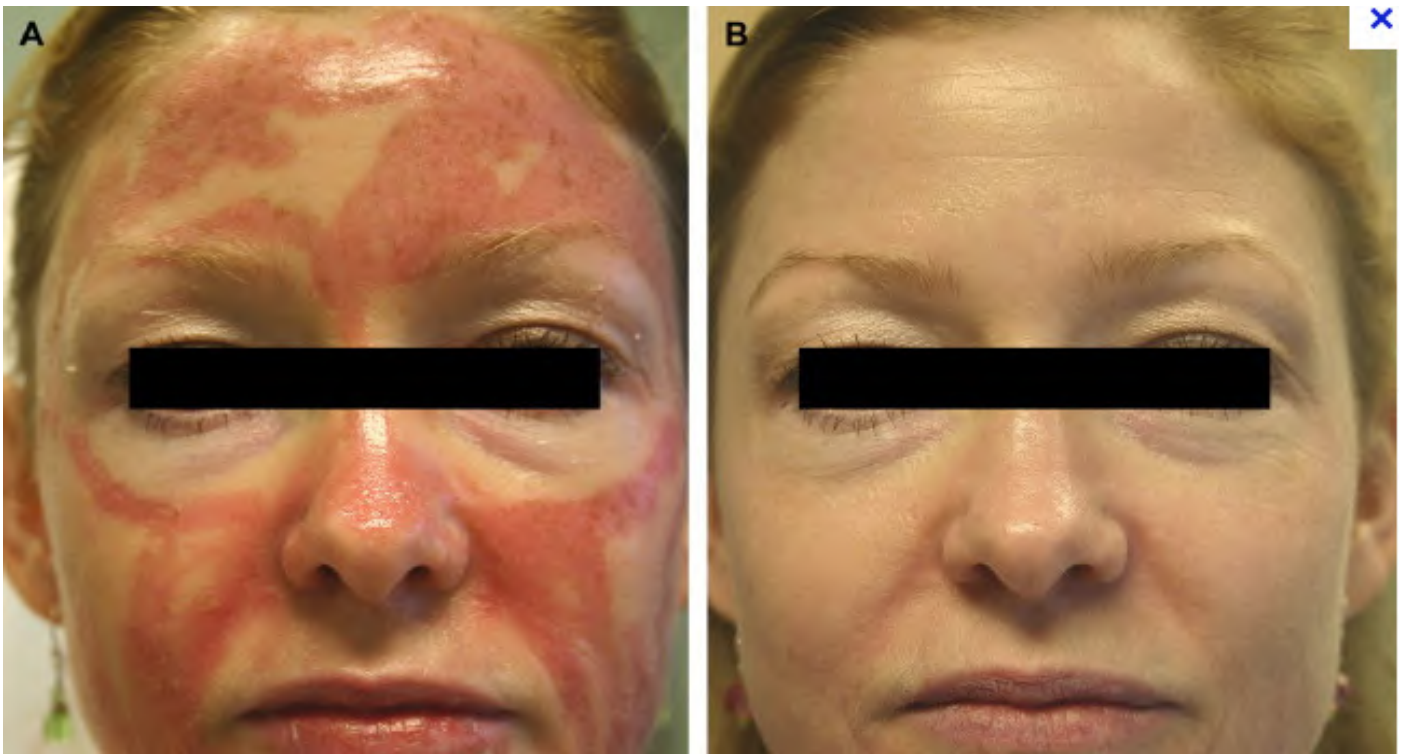


Figura 5.27 A. Reacción fototóxica en una paciente en el primer día después del tratamiento con ácido aminolevulínico/terapia fotodinámica con eritema y edema de moderado a severo y áreas con formación de costras. B. Una semana después del tratamiento casi no hay eritema o edema detectable y la formación de costras se ha resuelto. Facial Plastic Surgery Clinics of North America. Photodynamic Therapy with Lasers and Intense Pulsed Light. Michael H. Gold, MD.

es mandatorio. Todos los tratamientos se realizan con la ayuda de aire atmosférico enfriado que lo mantiene el paciente y lo utiliza según sea necesario, aunque preferimos que sea aplicado por el personal de la clínica. Los parámetros de tratamiento pueden variar de un aparato a otro, como se muestra en la Tabla 5.6.

Después de completada la terapia se deben seguir algunas instrucciones importantes. Primero, se deben eliminar conceinzudamente todos los residuos del ALA de la piel. La mayoría de los médicos están descubriendo que si llevan a cabo un tratamiento de IPL o PDL, exponen al paciente a una fuente de luz durante un periodo corto, 5 minutos de luz azul que, a efectos prácticos, elimina el exceso de ALA. Esto también puede servir para proporcionar un beneficio adicional al paciente, aunque no se han realizado los ensayos clínicos a este respecto. Algunos recomiendan también y efectúan un tratamiento de luz LED después de la terapia.

Posteriormente se aplican packs de frío sobre las áreas tratadas que ayudan a disminuir la sensación de ardor, al mismo tiempo y durante este periodo de tiempo se instruye al paciente del cuidado adecuado de la piel y la utilización de protectores solares que son cruciales para evitar el único real efecto adverso del procedimiento que es la *fitotoxicidad*.

Efectos aderversos y complicaciones

La fitotoxicidad puede ser minimizada o eliminada completamente mediante el seguimiento de varias normas muy simples. EL paciente debe evitar la exposición a la luz solar durante las primeras 24-48 horas después del procedimiento. Utilización de filtro solar ≥ 30 y que se aplica antes de que el paciente deje la clínica o consulta. Existen una multitud de cremas y de lociones que han sido evaluadas para ayudar a reducir el eritema y edema que puede asociarse con los sistemas de luz o láser sin la utilización de ALA, también se están evaluando cremas y su potencial cuando se utiliza ALA. Entre otras, ya que existen múltiples en el mercado y que se deja a criterio del médico que efectúe el tratamiento, están: NeoCutis Bio-Cream Bio-Restorative Skin Cream with PSP[®], Biafine[®] emulsión, Avene[®] serum calmante e hidratante.

El efecto secundario más temido e importante después del tratamiento con ALA-TFD es la fitotoxicidad, aunque siguiendo las normas que se han mencionado anteriormente habitualmente es mínima. Los pacientes pueden notar alguna descamación de la piel durante varios días, pero la utilización de hidratantes o aerosoles (ej.: agua termal de Avene[®]) disminuyen este efecto.

Los pacientes también deben tener un exhaustivo conocimiento de cuantos tratamientos ALA-TFD van a necesitar. La respuesta sigue siendo difícil de responder en este momento y los ensayos clínicos adicionales ayudarán a definir con más exactitud el número de sesiones que van a necesitarse en cada una de las patologías. También, los ensayos clínicos no siempre se corresponden con las experiencias en la práctica real, de tal forma que es imposible el poder responder al la pregunta de cuantas sesiones se necesitan exactamente para lograr un resultado aceptable. Cada paciente debe ser tratado individualmente y los estudios clínicos deberían servir como una guía para las necesidades de un paciente determinado. Además, el cuidado de la piel es un deber con los pacientes a los que se les practica un procedimiento ALA-TFD; también será necesaria una terapia de mantenimiento, aunque no hay ensayos clínicos que hayan demostrado cuales son estos y cuantos se necesitan, no existe todavía un protocolo clínico específico.

El ALA-TFD es un procedimiento que ha creado un nuevo boom en la dermatología, en la medicina y cirugía cosmética y en el mundo del láser. Las QAs pueden tratarse de forma eficaz con o sin fotorejuvenecimiento utilizando la TFD y una variedad de sistemas de luz o de láseres. El acné vulgar inflamatorio, la HGS y la HS también pueden tratarse con resultados alentadores mediante ALA-TFD. Los futuros proyectos de investigación definirán los protocolos clínicos, además de definir nuevas patologías en las que el ALA-TFD puede ser útil y nos permita ofrecer nuevas terapias a nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fritsch C, Ruzicka T. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in dermatology from experimental state to clinic standard methods. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2006; 25: 425-39.
2. Babilas P, Karrer S, Sidoroff A. Photodynamic therapy in dermatology--an update. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 142-9.
3. Nestor MS, Gold MH, Kauvar AN. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 140- 54.
4. Santoro O, Bandieramonte G, Melloni E. Photodynamic therapy by topical meso-tetraphenylporphinesulfonate tetrasodium salt administration in superficial basal cell carcinomas. *Cancer Res* 1990; 50: 4501-3.
5. Moan J, Peng Q, Evensen JF. Photosensitizing efficiencies, tumor- and cellular uptake of different photosensitizing drugs relevant for photodynamic therapy of cancer. *Photochem Photobiol* 1987; 46: 713-21.
6. Moan J. Properties for optimal PDT sensitizers. *J Photochem Photobiol B* 1990; 5: 521-4.
7. Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 380-7.
8. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B* 1990; 6: 143-8.
9. Kennedy JC, Marcus SL, Pottier RH. Photodynamic therapy (PDT) and photodiagnosis (PD) using endogenous photosensitization induced by 5- aminolevulinic acid (ALA): mechanisms and clinical results. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14: 289-304.
10. Fritsch C, Homey B, Stahl W. Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of delta-aminolevulinic acid methylester. *Photochem Photobiol* 1998; 68: 218-21.
11. Morton CA, Brown SB, Collins S. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002; 146: 552-67.
12. Pass HI. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 443-56.
13. Ochsner M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours. *J Photochem Photobiol B* 1997; 39: 1-18.
14. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 889-905.
15. Fuchs J, Weber S, Kaufmann R. Genotoxic potential of porphyrin type photosensitizers with particular emphasis on 5-aminolevulinic acid: implications for clinical photodynamic therapy. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 537-48.
16. Liu Y, Viau G, Bissonnette R. Multiple large-surface photodynamic therapy sessions with topical or systemic aminolevulinic acid and blue light in UV- exposed hairless mice. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: 131-9.
17. Caty V, Liu Y, Viau G, Bissonnette R. Multiple large surface photodynamic therapy sessions with topical methylaminolaevulinate in PTCH heterozygous mice. *Br J Dermatol* 2006; 154: 740-2.
18. Tuchin VV, Genina EA, Bashkatov AN. A pilot study of ICG laser therapy of acne vulgaris: photodynamic

and photothermolysis treatment. *Lasers Surg Med* 2003; 33: 296-310.

19. Klotz LO, Fritsch C, Briviba K. Activation of JNK and p38 but not ERK MAP kinases in human skin cells by 5-aminolevulinate-photodynamic therapy. *Cancer Res* 1998; 58: 4297-300.

20. Furre IE, Moller MT, Shahzidi S. Involvement of both caspase-dependent and - independent pathways in apoptotic induction by hexaminolevulinate-mediated photodynamic therapy in human lymphoma cells. *Apoptosis* 2006; 11: 2031-42.

21. Almeida RD, Manadas BJ, Carvalho AP. Intracellular signaling mechanisms in photodynamic therapy. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1704: 59-86.

22. Nakaseko H, Kobayashi M, Akita Y. Histological changes and involvement of apoptosis after photodynamic therapy for actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2003; 148: 122-7.

23. Tsai JC, Wu CL, Chien HF, Chen CT. Reorganization of cytoskeleton induced by 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy and its correlation with mitochondrial dysfunction. *Lasers Surg Med* 2005; 36: 398-408.

24. Gilaberte Y, Serra-Guillen C, de las Heras ME. Photodynamic therapy in dermatology. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97: 83-102.

25. Pandey RK, Kadish KM. Porphyrins as Photosensitizers in Photodynamic Therapy. In "The Porphyrin Handbook". Edit by KM Smith. Academic Press:New York 2000, 157-230.

26. Uehlinger P, Zellweger M, Wagnieres G. 5-Aminolevulinic acid and its derivatives: physical chemical properties and protoporphyrin IX formation in cultured cells. *J Photochem Photobiol B* 2000, 54: 72-80.

27. Taylor EL, Brown SB. The advantages of aminolevulinic acid photodynamic therapy in dermatology. *J Dermatolog Treat* 2002; 13 Suppl 1: S3-11.

28. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1245-66.

29. Fritsch C, Lang K, Neuse W. Photodynamic diagnosis and therapy in dermatology. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998; 11: 358-73.

30. Peng Q, Soler AM, Warloe T. Selective distribution of porphyrins in skin thick basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. *J Photochem Photobiol B* 2001; 62: 140-5.

31. Ahmadi S, McCarron PA, Donnelly RF. Evaluation of the penetration of 5- aminolevulinic acid through basal cell carcinoma: a pilot study. *Exp Dermatol* 2004; 13: 445-51.

32. Szeimies RM, Landthaler M. Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis of skin cancers. *Recent Results Cancer Res* 2002; 160: 240-5.

33. Onuki J, Teixeira PC, Medeiros MH. Is 5-aminolevulinic acid involved in the hepatocellular carcinogenesis of acute intermittent porphyria? *Cell Mol Biol (Noisy -le-grand)* 2002; 48: 17-26.

34. Herman MA, Webber J, Fromm D, Kessel D. Hemodynamic effects of 5- aminolevulinic acid in humans. *J Photochem Photobiol B* 1998; 43: 61-5.

35. Fritsch C, Abels C, Goetz AE. Porphyrins preferentially accumulate in a melanoma following intravenous

injection of 5-aminolevulinic acid. *Biol Chem* 1997; 378: 51-7.

36. Webber J, Kessel D, Fromm D. Side effects and photosensitization of human tissues after aminolevulinic acid. *J Surg Res* 1997; 68: 31-7.

37. Fritsch C, Verwohlt B, Bolsen K. Influence of topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid on porphyrin metabolism. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 517-21.

38. Fijan S, Honigsmann H, Ortel B. Photodynamic therapy of epithelial skin tumours using delta-aminolaevulinic acid and desferrioxamine. *Br J Dermatol* 1995; 133: 282-8.

39. Soler AM, ngell-Petersen E, Warloe T. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid with dimethylsulfoxide and ethylenediaminetetraacetic acid: a comparison of two light sources. *Photochem Photobiol* 2000; 71: 724-9.

40. Rud E, Gederaas O, Hogset A, Berg K. 5-aminolevulinic acid, but not 5-aminolevulinic acid esters, is transported into adenocarcinoma cells by system BETA transporters. *Photochem Photobiol* 2000; 71: 640-7.

41. Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy. *Clin Dermatol* 2006; 24: 16-25.

42. Brancalion L, Moseley H. Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 2002; 17: 173-86.

43. I Aldanondo, P Jaén. Mecanismo de acción. Elección del fotosensibilizante y la fuente de luz. *Terapia Fotodinámica (P Redondo y M Sánchez Viera)* 2007, cap 2: 23-36.

44. Lui H, Anderson RR. Photodynamic therapy in dermatology: recent developments. *Dermatol Clin* 1993; 11: 1-13.

46. Muller S, Walt H, Dobler-Girdziunaite D. Enhanced photodynamic effects using fractionated laser light. *J Photochem Photobiol B* 1998; 42: 67-70.

47. Strasswimmer J, Grande DJ. Do pulsed lasers produce an effective photodynamic therapy response? *Lasers Surg Med* 2006; 38: 22-5.

48. Kawauchi S, Morimoto Y, Sato S. Differences between cytotoxicity in photodynamic therapy using a pulsed laser and a continuous wave laser: study of oxygen consumption and photobleaching. *Lasers Med Sci* 2004; 18: 179-83.

49. Fransson J, Ros AM. Clinical and immunohistochemical evaluation of psoriatic plaques treated with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 326-32.

50. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 183-92.

51. Gniazdowska B, Rueff F, Hillemanns P. Allergic contact dermatitis from delta-aminolevulinic acid used for photodynamic therapy. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 348-9.

52. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 1998; 134: 207-14.

53. Orenstein A, Kostenich G, Tsur H. Temperature monitoring during photodynamic therapy of skin tumors

with topical 5-aminolevulinic acid application. *Cancer Lett* 1995; 93: 227-32.

54. Grapengiesser S, Ericson M, Gudmundsson F. Pain caused by photodynamic therapy of skin cancer. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 493-7.

55. Sandberg C, Stenquist B, Rosdahl I. Important factors for pain during photodynamic therapy for actinic keratosis. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 404- 8.

56. Wiegell SR, Stender IM, Na R, Wulf HC. Pain associated with photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid or 5-aminolevulinic acid methylester on tape-stripped normal skin. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1173-7.

57. Moloney FJ, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2007; 157: 87-91.

58. Kasche A, Luderschmidt S, Ring J, Hein R. Photodynamic therapy induces less pain in patients treated with methyl aminolevulinate compared to aminolevulinic acid. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 353-6.

59. Taylor MN, Gonzalez ML. The practicalities of photodynamic therapy in acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2009; 23: 1-9.

60. Láser y terapia fotodinámica en el tratamiento del acné. Tesis doctoral. Dra. Irene García Morales. Universidad de Alcalá de Henares, Madrid. 2009.

61. Alexiades-Armenakas MR 2006 Long pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy combined with topical therapy for mild-to-severe comedonal, inflammatory and cystic acne. *Journal of Drugs in Dermatology* 5:45-55.

62. Alexiades-Annenas MR, Geronemus RG 2003 Laser-mediated photodynamic therapy of actinic keratoses. *Archives of Dermatology* 139:1313-1320.

63. Alexiades-Armenakas MR, Geronemus RG 2004 Laser-mediated photodynamic therapy of actinic cheilitis. *Journal of Drugs in Dermatology* 3:548-551.

64. Alster T, Tanzi E 2003 Photodynamic therapy with topical aminolevulinic acid and pulsed dye laser irradiation for sebaceous hyperplasia. *Journal of Drugs in Dermatology* 2:501-504.

65. Alster TS, Tanzi EL, Welch EC 2005 Photorejuvenation of facial skin with topical 20% 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light treatment: a split-face comparison study. *Journal of Drugs in Dermatology* 4:35-38.

66. Auler H, Banzer G 1941 Untersuchungen ueber die rolle der porphyrine bei geschwulstcranken menschen und tieren. *Zeitschrift fur Krebsforschung* 53:65-68.

67. Avram DK, Goldman MP 2004 Effectiveness and safety of ALA-IPL in treating actinic keratoses and photodamage. *Journal of Drugs in Dermatology* 3(1 Suppl):536-39.

68. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Sequin N, et al 2007 Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 56:125-143.

69. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A, et al 1978 Photoradiation therapy for the treatment of malignant

tumors. *Cancer Research* 38:2628-2635.

70. Dover JS, Bhatia AC, Stewart B, et al 2005 Topical 5-aminolevulinic acid combined with intense pulsed light in the treatment of photoaging. *Archives of Dermatology* 141:1 247-1252.

71. Fang JY, Lee WR, Shen SC, et al 2004 Enhancement of topical 5-aminolaevulinic acid delivery by Erbium:YAG laser and microdermabrasion: a comparison with iontophoresis and electroporation. *British Journal of Dermatology* 151:132-140.

72. Figge FFU, Weiland GS, Manganiello LDJ 1948 Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic embryonic and traumatized tissue for porphyrins and metalloporphyrins. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 68:640.

73. Gold MH 2002 The evolving role of aminolevulinic acid hydrochloride with photodynamic therapy in photoaging. 69(6 Suppl):8-13.

74. Gold MH 2003 The utilization of ALA-PDT and a new photoclearing device for the treatment of severe inflammatory acne vulgaris—results of an initial clinical trial. *Journal of Lasers in Surgery and Medicine* 15(S):46.

75. Gold MH 2006 Single-center, split-face, double-blind, randomized clinical trial of the efficacy of a tro-
lamine-containing topical emulsion and a topical petrolatum-based product in reducing redness and peeling after treatment with a microlaser peel. Poster Presentation American Academy of Dermatology Annual Meeting 2006, San Francisco, CA.

76. Gold MH 2007 Aminolevulinic acid photodynamic therapy for actinic keratoses and photorejuvenation. *Expert Review of Dermatology* 2:391-402.

77. Gold MH 2008 Pharmacoeconomic Analysis of the Treatment of Multiple Actinic Keratoses..1 *Drugs in Dermatol* 7(1):23-25.

78. Gold MH, Biron JA 2006 A novel skin cream containing a mixture of human growth factors and cytol-
dnes for the treatment of adverse events associated with photodynamic therapy. *Journal of Drugs in Dermatology* 5:796-798.

79. Gold MH, Goldman MP 2004 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy: where we have been and where we are going. *Dermatologic Surgery* 30:1077-1084.

80. Gold MH, Boring MM, Bridges TM, et al 2004 Treatment of aminolevulinic acid and a blue light source or intense pulsed light source. *Archives of Dermatology* 3(6 Suppl):55-58.

81. Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, et al 2004 The use of a novel intense pulsed light and heat source and ALA-PDT in the treatment of moderate to severe inflammatory acne vulgaris. *Journal of Drugs in Dermatology* 3:S14–S18.

82. Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, et al 2004 Treatment of sebaceous gland hyperplasia by photody-
narnic therapy with 5-aminolevulinic acid and a blue light source or intense pulsed light source. *Journal of Drugs in Dermatology* 3(6 Suppl):56-9.

83. Gold MH, Bridges TM, Bradshaw VL, et al 2004 ALA-PDT and blue light therapy for hidradenitis sup-
purativa. *Journal of Drugs in Dermatology* 3(S):32-35.

84. Gold MH, Bradshaw VL, Boring MM, et al 2006 Split-face comparison of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone for photodamage. *Dermatologic Surgery* 32:795-801.
85. Gold MH, Ribet V, Gral N, et al 2006 Calming efficacy and tolerance of Avene spring water gel after epilatory laser treatment combined to healing cream in adults. Poster Presentation American Academy of Dermatology Annual Meeting 2006, San Francisco, CA.
86. Gold MH, Pope A 2008 Fractional Resurfacing Aiding Photodynamic Therapy of a Recalcitrant Plantar Verruca—A Case Report & Review of the Literature. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology I* (1)30-33.
87. Goldman MP, Avram DK 2004 Effectiveness and safety of ALA-IPL in treating actinic keratoses and photodamage. *Journal of Drugs in Dermatology* 3(1 Suppl):536-39.
88. Goldman MP, Boyce S 2003 A single-center study of aminolevulinic acid and 417 nm photodynamic therapy in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Journal of Drugs in Dermatology* 2:393-396.
89. Goldman MP, Atkin D, Kincad S 2002 PDT/ALA in the treatment of actinic damage: real world experience. *Journal of Lasers in Surgery and Medicine* 14(S):24.
90. Harris MJ, Street G, Gilmour E, et al 2007 Allergic contact dermatitis to 5-aminolevulinic acid methyl-ester. *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine* 23:35-36.
91. Hausman W 1911 Die sensibilisierende wirkung des hamatoporphyrins. *Biochemische Zeitschrift* 276-316.
92. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, et al 2000 Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *Journal of Investigative Dermatology* 115:183-192.
93. Horfelt C, Funk J, Ft-ohm-Nilsson M, et al 2006 Topical methyl aminolaevulminate photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: results of a randomized, controlled study. *British Journal of Dermatology* 155:608-613.
94. Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, et al 2000 Photodynamic therapy for acne vulgaris with topical 5-aminolevulinic acid. *Archives of Dermatology* 136:1093-1095.
95. Itoh Y, Henta T, Kobayashi M, et al 2001 Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical delta aminolevulinic acid and incoherent light in Japanese patients. *British Journal of Dermatology* 144:575-579.
96. Jeffes EW 2002 Levulan: the first approved topical photosensitizer for the treatment of actinic keratosis. *Journal of Dermatological Treatment* 13 Suppl 1:S19-23.
97. Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD, et al 2001 Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical aminolevulinic acid hydrochloride and fluorescent blue light. *Journal of the American Academy of Dermatology* 45:96-104.
98. Jesionek A, Von Tappeiner H 1905 Behandlung der hautcarcinome mit fluoreszierenden stoffen. *Deutsches Archly fur Klinische Medizin* 85:223-227.
99. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC, et al 1990 Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experiences. *Journal of Photochemistry and Photobiology: B, Biology* 6:143-148.

100. Key DJ 2005 Aminolevulinic acid-pulsed dye laser photodynamic therapy for the treatment of photoaging. *Cosmetic Dermatology* 18:31-36.
101. Leyden JJ 1997 Therapy for acne vulgaris. *New England Journal of Medicine* 336:1156-1162.
102. Marmur ES, Phelps R, Goldberg DJ 2005 Ultrastructural changes seen after ALA-1PL photorejuvenation: A pilot study. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 7:21-24.
103. Meyer-Betz F 1913 Untersuchungen uber die biologische (photodynamische) wirkung des hamatoporphyrins und anderer derivative des blut-und gallenfarbstoffs. *Deutsches Archly fur Klinische Medizin* 112:476-503.
104. Miller A, Van Camp A 2006 Treatment of acne vulgaris with photodynamic therapy: The use of aminolevulinic acid and green light. *Cosmetic Dermatology* 19:624-627.
105. Nestor M, Gold MH, Kauvar A, et al 2006 The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. *Journal of Drugs in Dermatology* 5:140-154.
106. Raab O 1900 Veber die wirkung fluoreszierenden stoffe auf infusorien. *Zeitschrift fur Biologie* 39:524-526.
107. Redbord KP, Hanke CW 2007 Topical photodynamic therapy for dermatologic disorders: results and complications. *J Drugs Derrnatol* 6(12):1197-1202.
108. Richey DF, Hopson B 2004 Treatment of sebaceous hyperplasia by photodynamic therapy. *Cosmetic Dermatology* 17:525-529.
109. Rivard J, Ozog D 2006 Henry Ford Hospital dermatology experience with Levulan® Kerastick™ and blue light photodynamic therapy. *Journal of Drugs in Dermatology* 5:556-661.
110. Rojanamatin J, Choawawanich P 2006 Treatment of inflammatory blue facial acne vulgaris with intense pulsed light (IPL) and short ligh contact of topical 5-aminolevulinic acid (ALA): a pilot study. *Dermatologic Surgery* 32:991-997.
111. Ruiz-Rodriguez R, Lopez L, Candelas D, Zelickson B 2007 Enhanced efficacy of photodynamic therapy after fractional resurfacing: fractional photodynamic rejuvenation. *J Drugs Dermatol* 6(8):818-820.
112. Ruiz-Rodriguez R, Sanz-Sanchez T, Cordoba S 2002 Photodynamic photorejuvenation. *Dermatologic Surgery* 28:742-744.
113. Santos AV, Belo VG, Santos G 2005 Effectiveness of photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone in the treatment of acne vulgaris: comparative study. *Dermatologic Surgery* 31(8 Pt 1):910-915.
114. Sigurdsson V, Knulst AC, van Weelden H 1997 Phototherapy of acne vulgaris %vith visible light. *Dermatology* 194:256-260.
115. Strauss RM, Pollock B, Stables GI, et al 2005 Photodynamic therapy using aminolevulinic acid does not lead to clinical improvement in hidradenitis suppurativa. *British Journal of Dermatology* 152:803-804.
116. Taub AF 2004 PDT for the treatment of acne: A pilot study. *Journal of Drugs in Dermatology* 3:S10-S14.

117. Taub AF 2004 Photodynamic therapy in dermatology: History and horizons. *Journal of Drugs in Dermatology* 3:S8-S25.
118. Touma DJ, Glichrest BA 2003 Topical photodynamic therapy: a new tool in cosmetic dermatology. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 22:124-130.
119. Touma D, Yaar M, Whitehead S, et al 2004 A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. *Archives of Dermatology* 140:33-40.
120. Tschien EH, Wong DS, Pariser DM et al 2006 Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol* 155(6):1262-1269.
121. Von Tappeiner H, Jodblauer A 1904 Uber die wirkung der photodynamischen (fluorescierenden) stoffe auf protozoan und enzyme. *Deutsches Archly fur Klinische Medizin* 80:427-487.
122. Wiegell SR, Wulf HC 2006 Photodynamic therapy of acne vulgaris using methyl aminolaevulinate: a blinded, randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology* 154:969-976.
123. Wulf HC, Philipsen P 2004 Allergic contact dermatitis to 5-aminolaevulinic acid methylester but not 5-aminolaevulinic acid after photodynamic therapy. *British Journal of Dermatology* 150:143-145.
124. Zane C, Capezzera R, Sala R, et al 2007 Clinical and echographic analysis of photodynamic therapy using methylaminolevulinate as sensitizer in the treatment of photodamaged facial skin. *Lasers in Surgery and Medicine* 39:203-209.