

## EFFECTO DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA Y ALA COMO FOTONSENSIBILIZANTE EN ACNÉ FACIAL

Romero Carolina<sup>1</sup>, Ortiz Apra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico Cirujano de la Universidad Central de Venezuela UCV. Certificada en la diplomada estética médica facial y corporal en La Fundación Centro de Estudios de Medicina Estética, FUCEME/ ULA, y estudios en medicina antienvjecimiento de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado UCLA

<sup>2</sup>Médico cirujano Universidad Central de Venezuela (UCV) Post Grado en Cirugía General, UCV Medicina Estética FUCEME- UIME Diplomado Superior de medicina fotónica en estética UGMAR-AVEMER Medicina fotónica en aplicaciones dermocosmética AILMED-FIU

### RESUMEN

La terapia fotodinámica es una alternativa para el tratamiento del acné facial gracias a sus propiedades bactericidas y antiinflamatorias. El presente trabajo se centró en evaluar la eficacia de la terapia fotodinámica (TFD) y ácido 5-aminolevulínico (ALA) como fotosensibilizante en acné facial inflamatorio leve a moderado. Se realizó a través de un estudio de serie de casos, los cuales fueron tratados con 2 sesiones de TFD (luz azul: 423 nm y roja: 640 nm) - 0,1% ALA a nivel del rostro durante 10 minutos con cada tipo de luz. Un total de 5 pacientes femeninas fueron incorporadas al estudio, con un rango entre 16 y 26 años edad, la mayoría (80,0%) fototipo IV, las cuales presentaban una severidad moderada (60,0%), leve (20,0%) y prácticamente sin lesiones (20,0%) de acné, según puntaje de la Escala Global Evaluación del Acné (GEA). Se evidenció que el número de lesiones de acné fue disminuyendo de forma gradual conforme la aplicación de las diferentes sesiones, al igual que la severidad del acné en las pacientes incorporadas al estudio disminuyó ( $p=0,035$ ) a partir de la primera sesión. En conclusión, la terapia de TFD-ALA es un protocolo seguro y eficaz para el tratamiento del acné, el cual presentó una disminución de la severidad en el 60% de los pacientes con disminución significativa del 53% para el número de lesiones y 67% de la severidad del acné, lo que conllevó a un cambio significativo en la disminución del grado de severidad del acné en las pacientes incorporadas al estudio.

**Palabras clave:** ácido aminolevulínico; acné; luz; terapia fotodinámica.

## EFFECT OF PHOTODYNAMIC THERAPY AND ALA AS A PHOTONSENSITIZER ON FACIAL ACNE

### Abstract

Photodynamic therapy is an alternative for the treatment of facial acne thanks to its bactericidal and anti-inflammatory properties. In the present work, the efficacy of photodynamic therapy (PDT) and 5-aminolevulinic acid (ALA) as a photosensitizer in mild to moderate inflammatory facial acne was evaluated. It was carried out through a case series study, which were treated with 2 sessions of PDT (blue light: 423 nm and red light: 640 nm) - 0.1% ALA at the level of the face for 10 minutes with each type of light. A total of 5 female patients were incorporated into the study, with a range between 16 and 26 years of age, the majority (80.0%) phototype IV, which presented moderate (60.0%), mild (20.0%) % and practically no acne lesions (20.0%), according to the Global Acne Assessment Scale (GEA) score. It was evident that the number of acne lesions gradually decreased as the different sessions were applied, just as the severity of acne in the patients included in the study decreased ( $p=0.035$ ) from the first session. In conclusion, PDT-ALA therapy is a safe and effective protocol for the treatment of acne, which presented a decrease in severity in 60% of patients with a significant decrease of 53% for the number of lesions and 67 % of acne severity, which led to a significant change in the decrease in the degree of acne severity in the patients incorporated into the study.

**Keywords:** aminolevulinic acid; light; acne; photodynamic therapy.

## Introducción

El acné es una enfermedad crónica inflamatoria de la unidad pilosebácea, que se caracteriza por un incremento de la producción de sebo, con una alteración en la queratinización y un aumento en la proliferación de la bacteria *Cutibacterium acnés* (llamada anteriormente como *Propionibacterium acnes*). Existen múltiples factores asociados a la aparición y recurrencia del acné, como lo son factores genéticos del individuo, la dieta, el aumento de andrógenos, entre otros<sup>(1-3)</sup>.

Las manifestaciones clínicas del acné van desde una hipersecreción sebácea, lesiones no inflamatorias como los comedones cerrados y abiertos, lesiones inflamatorias como pápulas, pústulas y nódulos, hasta llegar a las cicatrices; y su distribución se relaciona con las zonas del cuerpo que posean mayor cantidad de unidades pilosebáceas como lo son la cara, cuello, tórax superior, hombros y espalda<sup>(1,2)</sup>. Es de hacer notar que esta enfermedad no solo genera una afectación de la salud propia de la piel, sino que también puede llegar a afectar la autoestima de los pacientes que lo padecen, con un compromiso importante psicosocial, sentimientos de inferioridad y vergüenza<sup>(4)</sup>.

De forma habitual, se han centrado los tratamientos en los factores patogénicos del acné, en la cual, se suelen combinar fármacos tópicos u orales<sup>(2)</sup>. En la actualidad, se ha

incluido el uso de sistemas de luz y láseres con funciones encaminadas a la reducción de la proliferación de *C. acnes*, la seborregulación y la reducción de la hiperactividad del sistema inmunológico en la zona<sup>(5)</sup>.

En este sentido, el *C. acnes* se caracteriza por producir en su metabolismo compuestos porfirínicos, los cuales, absorben luz visible a diversas longitudes de ondas, incluyéndose la luz roja y la azul que va desde los 400 nm hasta los 700 nm. Cuando estas longitudes de ondas son absorbidas por los cromóforos antes mencionados se producen singletes de oxígeno y radicales libres reactivos, los cuales dañan los lípidos de membrana de la bacteria, destruyéndola; de forma paralela estos sistemas de luz poseen una acción fototérmica en las glándulas sebáceas<sup>(5,6)</sup>.

Conforme a lo expresado en el párrafo anterior, para que la terapia fotodinámica (TFD) sea efectiva, es necesaria primero una fuente de luz, luego oxígeno de forma indispensable y por último un fotosensibilizante, el cual, se define como la molécula capaz de pasar de un estado fundamental a uno excitado luego de ser estimulado por el sistema de luz, sobre un tejido objetivo, generando dos tipos de reacciones, la tipo I en la que se generan radicales libres, y la tipo II que genera oxígeno singlete, oxidándose múltiples sustratos y generando la muerte celular<sup>(7)</sup>.

Es importante resaltar que, la TFD tiene un mecanismo bactericida dirigido a *C. acnes*, ocasionando la destrucción de lípidos en la membrana celular de esta bacteria, así como el daño a la glándula sebácea y disminución de la obstrucción del folículo piloso, además de modular la respuesta inmunológica<sup>(7,8)</sup>.

Por otra parte, la TFD también permite mediar la activación de la cascada inflamatoria de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1, así como la regulación de las células inflamatorias asociadas al acné, modulando los receptores tipo toll (TLR, de sus siglas en inglés toll like receptor), específicamente TLR-2, el cual se ha asociado a la remodelación del colágeno, con la estimulación de procolágeno tipo I y III, y su modulación genera un mejor aspecto cosmético, con engrosamiento de la dermis y epidermis, traducándose en una óptima cicatrización de lesiones ocasionadas por el acné<sup>(7)</sup>.

Para que se lleve a cabo el mecanismo de acción mencionado anteriormente, es necesario un fotosensibilizante, entre los cuales se ha descrito su uso el ácido aminolevulínico (ALA) como un precursor del fotosensibilizante endógeno de la Protoporfirina IX (PpIX), este activo se genera en la ruta del hemo dentro del organismo. Posteriormente a través de múltiples reacciones bioquímicas, se origina el precursor de la PpIX, que mediante la ferroquelatasa da lugar al grupo hemo en la

mitocondria, pero rápidamente este componente puede difundir a través de la membrana celular, dependiendo del tiempo de incubación, así mientras mayor tiempo de exposición al mismo, mayor concentración del fotosensibilizante se encontrara en el tejido, es por ello el tiempo de oclusión con el fotosensibilizante previo a la aplicación de la TFD<sup>(5,7)</sup>.

Pero, pocos son los estudios encontrados en la literatura sobre el tratamiento del acné con TFD en paciente venezolanos y en base a todos estos antecedentes se formuló la siguiente interrogante: ¿Cuál será el efecto de la terapia fotodinámica y ALA en el tratamiento del acné facial? Por ello, la presente investigación se desarrolló con el propósito de evaluar la efectividad de la terapia fotodinámica y ALA como fotosensibilizante en lesiones de acné facial inflamatorio leve a moderado, en pacientes que acudieron a la consulta privada en la Clínica Santiago de León, Caracas - Venezuela, durante del período de octubre de 2022 a marzo de 2023.

### Metodología

Se realizó un estudio de serie de casos de pacientes tratados con TFD-ALA, los cuales presentaban acné de leve a moderado. El estudio se llevó a cabo con 5 pacientes voluntarios mayores de 16 años, que fueron evaluados en la consulta médica privada,

ubicada en el anexo de la Clínica Santiago de León, Caracas - Venezuela, durante del período de octubre de 2022 a marzo de 2023.

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica correspondiente. Y la investigación se rigió por los estatutos éticos determinados en la declaración de Helsinki<sup>(9)</sup>. A cada paciente, se evaluó la severidad del acné que presentaba, posteriormente se les explicó y propuso incorporarse al estudio clínico, lo cual aceptaron de forma verbal y escrita, mediante la firma de un consentimiento informado.

Entre los criterios de exclusión establecidos se tienen: pacientes embarazadas, bajo tratamiento actual o en los 6 meses previos con retinoides orales o antibioticoterapia fotosensibilizante (por ejemplo, doxiciclina), antecedentes patológicos como diabetes o enfermedades autoinmunes, pacientes con acné comedogénico, inflamatorio severo o nódulo quístico.

Asimismo, la severidad del acné inflamatorio presente antes y después de culminar la aplicación del protocolo completo, se determinó mediante la Escala Global del Acné (GEA)<sup>(10)</sup>. La cual clasifica al acné inflamatorio según su severidad a través de un puntaje que va desde el 0 al 5 según la cantidad de lesiones, el tipo de lesiones presentes en el rostro del paciente y el grado de afectación total de la cara; Siendo 0 sin lesiones, 1 casi sin

lesiones, 2 leve, 3 moderado. 4 grave y 5 muy grave.

Para el protocolo de tratamiento se utilizó una cabina de Luz LED de 4 colores (Anqixiu Light®) y de fotosensibilizante ácido 5-aminolevulínico (ALA) (Laboratorios Skymedic®), el cual se encuentra constituido dentro de un sérum con ALA al 0,1% más otros componentes como el ácido hialurónico, el extracto de tepezcohuite al 5%, tumerina Zen al 2% y QuoraNoni 2%. El protocolo de aplicación se realizó mediante dos sesiones a intervalos de 15 días, cada sesión estaba comprendida para 10 min de exposición a luz azul (423 nm) y posteriormente 10 min exposición a luz roja (640 nm) a nivel del rostro. Previo a la intervención se limpió el rostro con una mezcla facial para pieles grasas y se procedió a colocar el serum de ALA con una oclusión en oscuridad de 10 min. Posterior al tratamiento se retiró el serum de ALA con abundante agua y se colocó un fotoprotector.

Se llevó a cabo un registro fotográfico (Xiaomi Redmi Note 9 pro®) antes, 15 días después de la primera sesión con TFD-ALA, y 15 días posterior a la segunda sesión con TFD-ALA (30 días posteriores a la primera sesión de tratamiento). La efectividad del tratamiento se evaluó mediante cambios del índice de severidad del acné postratamiento, así como la evaluación de tres especialistas en el área de estética, mediante una puntuación comprendida

de los cambios obtenidos al comparar los antes y después del tratamiento (5 = completamente favorable; 4 = mucho favorable; 3 = favorable; 2 = poco favorable; 1 = sin cambios), para la mejoría de las lesiones en cuanto a número, inflamación, presencia de hiperpigmentación postinflamatorias en la escala de severidad. Así como los niveles de satisfacción postratamiento de los pacientes incorporados al estudio y el registro de reacciones adversas como eritema y descamación posteriores al procedimiento.

Los análisis descriptivos fueron realizados por medio de comparaciones de la media y rangos obtenidos de parámetros cuantitativos evaluados antes, durante (15 días después de la primera sesión) y después (15 días después de la segunda sesión) de la intervención con TFD-ALA con pruebas a posteriori de t de Student pareada y prueba de Wilcoxon, ambas de una cola. Se valoraron diferencias significativas para todo  $p \leq 0,05$ . Todo el análisis descriptivo y de frecuencia fueron realizados con el software para Windows de GraphPadPrism v.8.0.2 (GraphPad Software, USA).

### Resultados

Un total de 5 pacientes femeninas fueron incorporadas al estudio, cuyo rango de edades estaban comprendidas entre 16 y 26 años, la mayoría (80,0%) con fototipo fitzpatrick IV. Al inicio del estudio el 60,0% de las pacientes presentaban una severidad moderada del acné,

mientras que el resto tenían una severidad variada entre leve (20,0%) y prácticamente sin lesiones de acné (20,0%)(Tabla 1). Todas las pacientes completaron el protocolo de tratamiento.

La paciente 1 (figura 1), reporta un tiempo de evolución del acné de 2 años aproximadamente, asociado al uso de mascarillas, la cual no posee antecedentes patológicos de importancia y presenta un biotipo de piel grasa. En la evaluación GEA antes de iniciar la intervención obtiene un puntaje 3. Para el lateral izquierdo del rostro, se puede observar posterior a la primera sesión del tratamiento con TFD-ALA (figura 1b), que hay un leve empeoramiento de las lesiones, en donde pasa a tener 18 lesiones, en comparación a las observaciones antes de iniciar la primera sesión, en la cual se contó aproximadamente 16 lesiones inflamatorias, este mismo número se mantiene después de los 15 días posteriores a la segunda sesión (figura 1c), por lo que se observa que entre la primera y segunda sesión no existe mucha diferencia en la severidad o lesiones.

En cambio para el lateral derecho de esta misma paciente, se observa cierta diferencia favorecedora, a pesar de que entre el antes (figura 1d) y el después de la primera sesión a los 15 días (figura 1e) se observa un aumento en el número de lesiones inflamatorias manteniéndose dentro de la escala de

severidad, no obstante los resultados después de la segunda sesión (figura 1f) se evidencia una mejoría en el número de lesiones, que de 14 y 15 pasó a 8 lesiones con hiperpigmentaciones postinflamatorias predominantemente. Cabe destacar a pesar de las indicaciones post-tratamiento, la paciente asistió a un viaje familiar y aunque niega la exposición solar directa, refiere altas temperaturas, por lo que se podría inferir que tal vez la protección solar no fue suficiente para esta paciente durante este período.

En cambio, la paciente 2, que refiere aproximadamente 6 años con presencia de acné, lesiones tipo comedones abiertos, cerrados y pápulas, sin antecedente patológicos de importancia, con un biotipo de piel grasa y acné inflamatorio moderado (figura 2a y 2d). Se evidencia una clara mejoría tanto en el lado izquierdo como derecho del rostro. En el lado derecho se observó un claro descenso en el número de lesiones a medida que se iban aplicando las sesiones (figura 2e y 2f).

Para la paciente 3 (figura 3) de biotipo grasoso, la cual presenta lesiones de acné desde los 15 años y empeora al cumplir los 19 años de edad, con la aparición de lesiones tipo comedones abiertos y cerrados, pápulas y pústulas en todo el rostro. Actualmente refiere brotes eventuales asociados al estrés y consumo de lácteos. Con un acné inflamatorio leve (figura 3a y 3d). Posterior a la segunda sesión de aplicación del

protocolo, tanto en el lado derecho como el izquierdo del rostro (figura 3c y 3f), se evidencia un empeoramiento de las lesiones con una severidad que asciende a un puntaje 2. Lo que llevó a indagar sobre las posibles razones de este empeoramiento en la paciente, ella refiere haber tenido este brote 7 días posterior a la segunda sesión, pero luego de un día de salirse de los patrones alimentarios habituales, consumiendo gran cantidad de carbohidratos y lácteos por razones laborales.

En la figura 4 se presenta los registros fotográficos de la paciente 4, que indica presencia de acné desde los 16 años aproximadamente, presentando acné inflamatorio leve con lesiones tipo comedones abiertos y cerrados, pápulas y pústulas, las cuales empeoran con el consumo indiscriminado de lácteos principalmente y el estrés. Biotipo grasoso y niega antecedentes patológicos de importancia.

Antes de iniciar el protocolo de intervención presentaba más de 5 pápulas pequeñas con múltiples comedones abiertos e hiperpigmentaciones post inflamatorias sumando las lesiones encontradas tanto en lado izquierdo (figura 4a) y el lado derecho (figura 4d). Se observó una clara mejoría en cuanto al número de lesiones con algunas hiperpigmentaciones, tanto en el lado izquierdo como el derecho, después de la primera sesión (figura 4b y 4e) como posterior a la 2da sesión

(figura 4c y 4f). Lo que conlleva que de un estadio de severidad leve transitará uno casi claro posterior a la aplicación del protocolo completo.

Asimismo, la paciente 5 (figura 5) con presencia de acné desde los 14 años, cuando comienza a presentar lesiones tipo comedones, pápulas y pústulas en el rostro, obteniendo mejoría leve a finales de la adolescencia, pero a partir de los 20 años cursa con un nuevo empeoramiento de la patología, refiere como antecedentes de importancia, dermatitis atópica en espalda antebrazo y piernas hace 2 años aproximadamente. Al examen físico antes de la intervención, se evidencia un acné inflamatorio moderado (figura 5a y 5b) y también presenta un biotipo de piel grasa.

En el lateral izquierdo del rostro, se observa un aproximado de 21 lesiones tipo pápulas pequeñas inflamatorias, las cuales presentan mejoría en número y tamaño con hiperpigmentaciones postinflamatorias típicas, en el post de la primera y segunda sesión de intervención (figura 5b y 5c, respectivamente).

Respecto al lateral derecho del rostro, también se puede observar, como resultado de ambas sesiones, una mejoría en cuanto al número de lesiones e hiperpigmentaciones postinflamatorias (figura 5e y 5f).

En la figura 6, se presenta un resumen de la evolución clínica de la severidad del acné en las pacientes incorporadas al estudio, en cuanto al

número de lesiones presente (a) y puntaje de la Escala Global Evaluación del Acné (GEA), Antes (A), 15 días posterior a la primera sesión de tratamiento (15d) y 15 días después de la segunda sesión (30d) con terapia fotodinámica y ácido 5-aminolevulínico. Evidenciándose una disminución gradual antes ( $16,0 \pm 10,1$  lesiones de acné), 15 días posterior a la primera sesión de tratamiento ( $13,2 \pm 11,8$  lesiones de acné) y 15 días después de la segunda sesión ( $10,8 \pm 9,9$  lesiones de acné) en cuanto a la media obtenida para el número de lesiones de acné presentes en el rostro (figura 6a), con una disminución significativa ( $p=0,04$ ) después de 15 días de la segunda sesión con TFD-ALA. En cambio, se obtuvo una disminución significativa ( $p<0,05$ ) del puntaje obtenido del GEA a partir de los 15 días posterior a la primera y segunda sesión de intervención con TFD-ALA ( $1,8 \pm 0,8$  puntaje GEA;  $1,8 \pm 0,8$  puntaje GEA; respectivamente), al ser comparados con el puntaje de GEA inicial ( $2,4 \pm 0,9$  puntaje GEA).

En este sentido, se observó un cambio significativo de los grados de severidad posterior a los 15 días de la segunda sesión de tratamiento con TFD-ALA (tabla 2), en donde la mayoría de los pacientes con acné moderado (60,0%) pasaron a tener una severidad leve o prácticamente sin lesión (80,0%).

Por otra parte, en la evaluación de los especialistas en estética, en un 80,0% indicaron

mejoría de las lesiones de acné, entre completamente favorable a favorable, en cuanto al número presente en el rostro de las pacientes al culminar el protocolo completo con TFD-ALA (figura 7a), además el 86,7% reportó encontrar una mejoría de favorable a completamente favorable, en la inflamación de las lesiones de acné postratamiento (figura 7b).

Asimismo, el 73,3% reporta cambios entre favorables y completamente favorables para la hiperpigmentación postinflamatoria de las lesiones ocasionado por el tratamiento aplicado (figura 7c). Lo que conlleva a que señalen una mejoría completamente favorable de la severidad del acné para el 20,0% de las pacientes, mucho favorable para el otro 26,7% y favorable para el 33,3% de los casos evaluados (figura 7d).

Igualmente, el 40,0% de las pacientes indicaron obtener resultados muy buenos después de ambas intervenciones en contraste con el 60,0% que indicó que estos resultados fueron buenos. En cuanto a los efectos adversos reportados por las pacientes, en la mayoría (40,0%) se presentó hipersensibilidad de la piel, el 20,0% indicó un leve ardor, prurito y eritema, los cuales fueron transitorios y en cuestión de horas desaparecieron, mientras que el resto (40,0%) referenció no obtener ningún efecto adverso asociado a la intervención.

**Tabla 1**

**Resumen de parametros clínicos evaluados por paciente**

Paciente	Genero	Edad	Fototipo	Número de lesiones totales de acné			GEA			Diferencia GEA 30 días	Efectos adversos
				Antes	15 días	30 días	Antes	15 días	30 días		
1	F	23	IV	30	33	26	3	3	3	0	Ninguna
2	F	16	IV	16	8	5	3	2	2	-1	Leve prurito y eritema
3	F	26	II	5	5	7	1	1	2	+1	Leve ardor e hipersensibilidad
4	F	23	IV	8	5	1	2	1	1	-1	Leve hipersensibilidad
5	F	21	IV	21	15	15	3	2	1	-2	Ninguna

Nota. Evaluaciones antes, 15 días posterior al primer tratamiento y 15 días después de la segunda sesión (30 días) con terapia fotodinámica y ácido 5-aminolevulínico.

**Figura 1. Registro fotografico secuencial de la paciente 1**



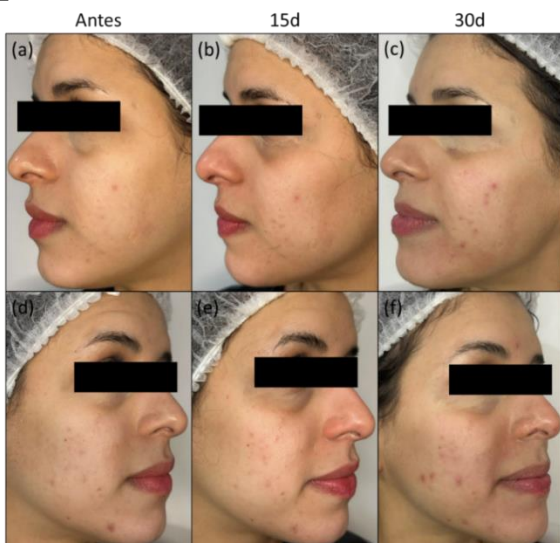
Arriba lateral izquierdo y abajo derecho del rostro. Antes (a,d); 15 días posterior a la primera sesión de tratamiento (b,e) y 15 días después de la segunda sesión (c,f;30 días) con terapia fotodinámica y ácido 5-aminolevulínico.

**Figura 2.**  
**Registro fotografico secuencial de la paciente 2**



Arriba lateral izquierdo y abajo derecho del rostro. Antes (a,d); 15 días posterior a la primera sesión de tratamiento (b,e) y 15 días después de la segunda sesión (c,f;30 días) con terapia fotodinámica y ácido 5-aminolevulínico.

**Figura 3.**  
**Registro fotografico secuencial de la paciente 3**



Arriba lateral izquierdo y abajo derecho del rostro. Antes (a,d); 15 días posterior a la primera sesión de tratamiento (b,e) y 15 días después de la segunda sesión (c,f;30 días) con terapia fotodinámica y ácido 5-aminolevulínico.

**Figura 4.**  
**Registro fotografico secuencial de la paciente 4**



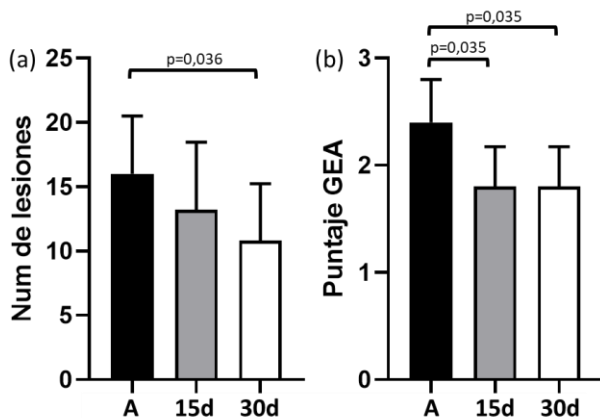
Arriba lateral izquierdo y abajo derecho del rostro. Antes (a,d); 15 días posterior a la primera sesión de tratamiento (b,e) y 15 días después de la segunda sesión (c,f;30 días) con terapia fotodinámica y ácido 5-aminolevulínico.

**Figura 5.**  
**Registro fotografico secuencial de la paciente 5**



Arriba lateral izquierdo y abajo derecho del rostro. Antes (a,d); 15 días posterior a la primera sesión de tratamiento (b,e) y 15 días después de la segunda sesión (c,f;30 días) con terapia fotodinámica y ácido 5-aminolevulínico.

**Figura 6.**  
**Resumen de la evolución clínica de la severidad del acné**

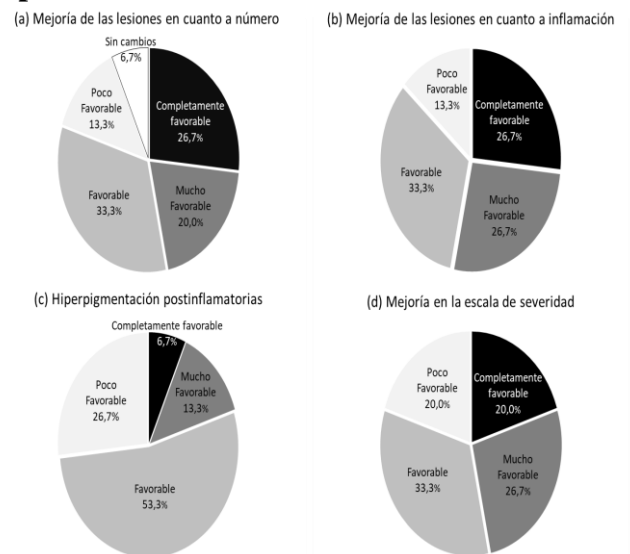


**Tabla 2**  
**Comparación de los grados de severidad del acné**

Grado de severidad de las cicatrices del acné	Antes		30 días	
	n	%	n	%
Prácticamente sin lesión	1	20,0	2	40,0
Leve	1	20,0	2	40,0
Moderado	3	60,0	1	20,0
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>
Prueba de Wilcoxon	z		-1,613	
	p		0,05	

Nota. Severidad del acné antes y 15 días después del segundo tratamiento (30 días) con terapia fotodinámica y ácido 5-aminolevulínico.

**Figura 7.**  
**Resultados de la evaluación de tres especialistas en estética**



**Discusión**

El acné es una de las enfermedades multifactoriales más comunes que se presenta en la práctica de la consulta estética. La comedogénesis o queratinización anormal del

istmo sebáceo, la excreción exacerbada de sebo inducida por andrógenos, la colonización excesiva por *C. acnes* y la inflamación inducida por bacterias, sumados a factores hereditarios y la reactividad folicular, juegan un papel fundamental en el desarrollo de esta patología. Comúnmente, los métodos de tratamiento incluyen principalmente medicamentos orales y tratamientos tópicos. Sin embargo, los efectos adversos y la farmacoresistencia de la medicación por parte de las bacterias patógenas asociadas a este tipo de lesiones, son uno de los principales temas de preocupación<sup>(3,11)</sup>.

En tres de los cinco pacientes incorporados en este trabajo, se observaron mejoría clínica del acné cuando fueron tratados con terapia TFD-ALA combinado de forma alternada con luz roja y posteriormente azul. Estudios han descrito que el principal mecanismo por el cual TFD-ALA es eficaz en el acné, es la destrucción de las glándulas sebáceas afectadas mediante la acumulación relativamente selectiva de PpIX en los sebocitos<sup>(12)</sup>, así como la alta acumulación de porfirinas por *C. acnes*, lo cual puede potenciar la fototoxicidad al momento de realizar la intervención<sup>(13)</sup>.

En este sentido, la luz roja puede penetrar en los tejidos más profundos, como las glándulas sebáceas, al mismo tiempo que produce oxígeno singlete y radicales libres activos que causan el propionato del bacillus del acné y activan los macrófagos que liberan citocinas.

Se ha demostrado que la luz roja produce importantes propiedades antiinflamatorias en el tratamiento del acné y estimula la producción de fibroblastos, lo que aumenta la reparación de tejidos y ayuda a la cicatrización de heridas al estimular la fosforilación oxidativa<sup>(14,15)</sup>. Mientras que, la luz azul está más dirigida al efecto bactericida, por medio de los mecanismos de excitación de las porfirinas presente en *C. acnes* (coproporfirina III y PpIX), que de igual forma conducen a la liberación de oxígeno singlete y radicales libres<sup>(16)</sup>.

Estudios clínicos, como el de Asayama-Kosaka y cols.<sup>(17)</sup> han reportado una disminución del 26% en la severidad del acné a los 3 meses después del tratamiento con TFD y 5% de ALA en individuos japoneses (predominantemente de fototipo III a IV), con dos picos de longitudes de luz roja (612 nm y 674 nm), además indican que la eficiencia de la TFD-ALA, puede variar a según la severidad de esta patología, 32% en acné moderado y 14% en acné leve, en donde la mayoría de los pacientes experimentaron eritema transitorio de mínimo a leve.

En el presente estudio, se obtuvo una disminución de la severidad en el 60% de los pacientes, los cuales presentaron una disminución significativa del 53% para el número de lesiones y 67% de la severidad del acné. Lo que conlleva al cambio significativo

en la disminución de la severidad del acné en estas pacientes. Similares resultados fueron obtenidos por diversos reportes, que han indicado una alta eficacia de la administración múltiple de TFD a diferentes longitudes de luz roja/azul y fotosensibilizantes, con mejorías que van del 53% al 87% de la severidad del acné en sujetos de diferentes orígenes<sup>(14,16,18-25)</sup>.

Sin embargo, uno de los pacientes incluidos en el presente estudio, no presentó una respuesta en la disminución de la severidad del acné con el tratamiento con TFD-ALA, producto de la exposición no habitual a un ambiente seco y de altas temperaturas. Algunos estudios indican, que en comparación con los pacientes con la piel sana, los pacientes con acné tienen una proliferación de glándulas sebáceas más activas, con una mayor secreción de sebo y pérdida de agua a través de la epidermis, lo que genera una deficiencia de agua, por lo tanto, el uso de productos tópicos para el cuidado de la piel contra el acné que controlen la grasa y reparen la barrera cutánea es necesario para ajustar la condición de la piel del paciente y mantener el equilibrio agua-aceite<sup>(26)</sup>, lo que puede mantener el efecto de la intervención con TFD-ALA cuando se está expuesto a altas temperaturas y podría explicar la recaída del acné en esta paciente. Otra paciente incrementó la severidad del mismo, este último pudiendo ser producto del desorden nutricional indicado por la paciente.

Vale la pena señalar que estudios han demostrado una correlación positiva entre el acné y la ingesta de leche descremada y baja en grasa, la leche bovina contiene el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), que se une al receptor de IGF-1 humano y contiene precursores de dihidrotestosterona, incluida la progesterona, la 5 $\alpha$ -pregnenolona y la 5 $\alpha$ -androstenediona, las cuales pueden promover la formación de acné<sup>(27)</sup>.

En la literatura se han reportado diferentes efectos secundarios, como eritema, prurito, dolor, ardor e hiperpigmentación, la gran mayoría tolerable y transitoria<sup>(15,28)</sup>. Sin embargo, un estudio prospectivo de 35 pacientes con acné vulgar, realizado en Shangai<sup>(29)</sup>, encontraron una gran diversidad de reacciones adversas de fase aguda, que incluyeron eritema (94%), dolor posterior al tratamiento (91%), ardor en la piel (91%), piel seca (91%), picazón (85%), pústula (82%), edema (20%) y ampolla (11%), o reacciones adversas en la fase de recuperación, que incluyeron costra (65%), exudación (49%) e hiperpigmentación (43%).

En contraste con este trabajo que se encontró en menor proporción algunos de estos efectos secundarios de forma leve y transitoria (eritema, prurito, ardor o hipersensibilidad en las lesiones), esta divergencia de reacciones adversas reportadas, puede ser producto de la concentraciones de ALA administradas en

estos pacientes, ya que para el presente trabajo las concentraciones administradas de ALA fueron de 0,1% a través de un serum que contiene otros componentes que inciden en la hidratación y recuperación de la piel, con una oclusión de 10 min en el rostro, mientras que la mayoría de estos otros reportes indican protocolos a concentraciones de 5% o superiores de ALA con periodos de oclusión mayores de 60 min <sup>(17,22,30)</sup>.

La evaluación de los médicos especialistas, indicaron porcentajes mayores del 70% de resultados favorables del tratamiento de TFD-ALA en la mejoría de las lesiones de acné en cuanto al número, inflamación e hiperpigmentación postinflamatoria, lo que conlleva una mejoría en la escala de severidad del acné, esto confirma el cambio significativo del descenso en los grados de severidad del acné presente en los pacientes después de la intervención con TFD-ALA. De esta misma manera diferentes estudios indican índices de satisfacción superiores al 55% <sup>(6,25)</sup>, como los reportados en este trabajo donde la totalidad de las pacientes indicaron resultados obtenidos entre buenos y muy buenos.

En cuanto al tiempo reportado para evidenciar mejoría en pacientes con acné inflamatorio que recibieron tratamientos con TFD, en algunos estudios, se reporta una óptima mejoría a partir de la semana 6 <sup>(6,17)</sup> y en otras investigaciones se refiere dicha mejoría

en la semana 12 posterior al tratamiento <sup>(25,31)</sup>, lo que contrasta con la presente investigación en la cual se hicieron evaluaciones apenas a las dos semanas de haber culminado la última sesión de tratamiento, lo cual se visualiza como una limitante, por lo que se propone para futuros estudios en el área realizar un seguimiento de mayor duración para confirmar el tiempo óptimo de resultados de la intervención con el tratamiento TFD-ALA, además de comparar la eficacia aplicando un mayor número de intervenciones del protocolo combinados TFD-ALA.

Igualmente un aspecto importantes a considerar es la eliminación del contenido de los comedones antes de la aplicación de ALA, en el tratamiento de las diferentes severidades del acné, además de la evaluación de los resultados obtenidos con diferentes luces sin fotosensibilizante, así como protocolos con otras tecnologías y terapias para el manejo del estrés, ya que algunos autores <sup>(32)</sup>, han planteado una relación entre el estrés y la patogénesis del acné, asociando el estrés emocional “con la producción de hormonas, neuropéptidos y citocinas inflamatorias influye en el curso crónico y la exacerbación”, debido a la modificación de la actividad de las células pilosebáceas.

## Conclusiones

La terapia de TFD-ALA combinada con luz azul (423 nm) y roja (640 nm), es un protocolo alternativo seguro y eficaz para el tratamiento del acné leve y moderado. El cual presentó una disminución de la severidad en el 60% de los pacientes (3 casos), con una disminución significativa del 53% para el número de lesiones y 67% de la severidad del acné. Lo que conllevó a un cambio significativo en la disminución del grado de severidad del acné en las pacientes incorporadas al estudio.

Factores ambientales (p. ej. exposiciones a ambientes secos y de altas temperaturas) y nutricionales (p. ej. altos consumos de lácteos) pueden inferir en el éxito del tratamiento con la TFD-ALA. Sin embargo, hace falta realizar otros estudios a futuro donde se reporten factores implicados en recaídas en pacientes con acné bajo tratamiento con TFD-ALA, para confirmar estos hallazgos.

El número de lesiones de acné fue disminuyendo de forma gradual conforme se fueron aplicando las diferentes sesiones de intervención, pero la severidad del acné en las pacientes incorporadas al estudio disminuyó significativamente a partir de la primera sesión.

Evaluaciones de médicos especialistas indicaron porcentajes mayores del 70% de resultados entre favorables a muy favorables del tratamiento con TFD-ALA en la mejoría de las lesiones de acné en cuanto al número, inflamación e hiperpigmentación

postinflamatoria, lo que conlleva una mejoría en la escala de severidad del acné, confirmando el cambio significativo del descenso en los grados de severidad del acné presente en los pacientes después de la intervención con TFD-ALA.

La totalidad de las pacientes indicaron que los resultados obtenidos con el protocolo de intervención para el tratamiento del acné fueron entre buenos y muy buenos, con efectos adversos leves y transitorios.

### Referencias bibliográficas

1. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep [Internet]*. 2020;10(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>
2. Saint-Jean M, Dreno B. Acné. *EMC - Dermatología [Internet]*. 2016;50(4):1-14. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(16\)80894-8](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(16)80894-8)
3. Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman S, Zouboulis C. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Prim [Internet]*. 2015 [cited 2023 Aug 13];1(1):1-20. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201529>
4. Cengiz GF, Gürel G. Difficulties in emotion regulation and quality of life in patients with acne. *Qual Life Res [Internet]*. 2020;29(2):431-8. Available from: <https://doi.org/10.1007/S11136-019-02318-2>
5. Abrahamse H, Hamblin MR. New

- photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem J* [Internet]. 2016;473(4):347–64. Available from: <https://doi.org/10.1042/BJ20150942>
6. Herane M, Orlandi C. Terapia fotodinámica en pacientes con acné inflamatorio facial leve a moderadamente severo: estudio abierto en 30 pacientes chilenos. *Rev chil dermatol* [Internet]. 2010;23(3):250–6. Available from: [https://www.sochiderm.org/web/revista/26\\_3/1.pdf](https://www.sochiderm.org/web/revista/26_3/1.pdf)
7. López Navarro E. La terapia fotodinámica en el acné vulgar: Una revisión sistemática. [Internet]. Universidad Zaragoza. Universidad Zaragoza; 2020. Available from: <https://zagan.unizar.es/record/111429>
8. Yang Y, Tao S, Zeng R, Zheng H, Ge Y. Modulation of skin microbiome in acne patients by aminolevulinic acid-photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2021;36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102556>
9. Ontano M, Mejía A, Avilés M. Principios bioéticos y su aplicación en las investigaciones médico-científicas. *Revi Cien Ec* [Internet]. 2021;3(3):9–16. Available from: <https://doi.org/10.23936/rce.v3i3.27>
10. Dréno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2011;25(1):43–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03685.x>
11. Sutaria A, Masood S, Schlessinger J. Acne vulgaris. *StatPearls* [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459173/>
12. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, Aghassi D, Suthamjariya K, Anderson RR. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2000;115(2):183–92. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00046.x>
13. Ashkenazi H, Malik Z, Harth Y, Nitzan Y. Eradication of Propionibacterium acnes by its endogenic porphyrins after illumination with high intensity blue light. *FEMS Immunol Med Microbiol* [Internet]. 2003;35(1):17–24. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(02\)00423-6](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(02)00423-6)
14. Na JI, Suh DH. Red light phototherapy alone is effective for acne vulgaris: Randomized, single-blinded clinical trial. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2007;33(10):1228–33. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33258.x>
15. Wu Y, Deng Y, Huang P. Application of red light therapy for moderate-to-severe acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2021;20(11):3498–508. Available from: <https://doi.org/10.1111/jocd.14369>
16. Scott AM, Stehlik P, Clark J, Zhang D, Yang Z, Hoffmann T, et al. Blue-light therapy for acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* [Internet]. 2019;17(6):545–53. Available from: <https://doi.org/10.1370/afm.2445>
17. Asayama-Kosaka S, Akilov OE, Kawana S. Photodynamic therapy with 5%  $\delta$ -aminolevulinic acid is safe and effective

- treatment of acne vulgaris in Japanese patients. *Laser Ther* [Internet]. 2014;23(2):115–20. Available from: <https://doi.org/10.5978/islsm.14-OR-09>
18. Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid versus methyl aminolevulinate. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2006;54(4):647–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.12.033>
19. Rojanamatin J, Choawawanich P. Treatment of inflammatory facial acne vulgaris with intense pulsed light and short contact of topical 5-aminolevulinic acid: A pilot study. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2006 [cited 2023 Apr 11];32(8):991–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32221.x>
20. Hörfelt C, Funk J, Frohm-Nilsson M, Wiegleb Edström D, Wennberg AM. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy for treatment of facial acne vulgaris: Results of a randomized, controlled study. *Br J Dermatol* [Internet]. 2006;155(3):608–13. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07340.x>
21. Yeung CK, Shek SY, Bjerring P, Yu CS, Kono T, Chan HH. A comparative study of intense pulsed light alone and its combination with photodynamic therapy for the treatment of facial acne in Asian skin. *Lasers Surg Med* [Internet]. 2007;39(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1002/lsm.20469>
22. Yin R, Hao F, Deng J, Yang XC, Yan H. Investigation of optimal aminolaevulinic acid concentration applied in topical aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for treatment of moderate to severe acne: A pilot study in Chinese subjects. *Br J Dermatol* [Internet]. 2010;163(5):1064–71. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09860.x>
23. Tang X, Li C, Ge S, Chen Z, Lu L. Efficacy of photodynamic therapy for the treatment of inflammatory acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 19, *Journal of Cosmetic Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 10–21. Available from: <https://doi.org/10.1111/jocd.13197>
24. Pinto C, Hasson A, González S, Montoya J, Droppelmann K, Inostroza M, et al. Efecto de la terapia fotodinámica con metilaminolevulinato (MAL) comparada con luz roja en el tratamiento de acné inflamatorio leve a moderado. *Rev chil dermatol* [Internet]. 2011;27(2):177–87. Available from: [https://www.sochiderm.org/web/revista/27\\_2/5.pdf](https://www.sochiderm.org/web/revista/27_2/5.pdf)
25. Pinto CS, García-Huidobro IR, Hasson AN. Terapia Fotodinámica con Metilaminolevulinato y Ácido 5-Aminolevulínico en Acné. *Rev Chil Dermatol* [Internet]. 2010;26(1):25–9. Available from: [https://www.sochiderm.org/web/revista/26\\_1/3.pdf](https://www.sochiderm.org/web/revista/26_1/3.pdf)
26. Zhao J, Wang Y, Jiang L, Mu YZ. The application of skin care product in acne treatment. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020;33(6). Available from: <https://doi.org/10.1111/dth.14287>
27. Aghasi M, Golzarand M, Shab-Bidar S, Aminianfar A, Omidian M, Taheri F. Dairy intake and acne development: A meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr* [Internet]. 2019;38(3):1067–75. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.015>

Available

from:

<https://hrcak.srce.hr/clanak/272775>

28. Serini SM, Cannizzaro MV, Dattola A, Garofalo V, Del Duca E, Ventura A, et al. The efficacy and tolerability of 5-aminolevulinic acid 5% thermosetting gel photodynamic therapy (PDT) in the treatment of mild-to-moderate acne vulgaris. A two-center, prospective assessor-blinded, proof-of-concept study. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2019;18(1):156–62. Available from: <https://doi.org/10.1111/jocd.12670>
29. Lei S, Yang J, Zhang L, Zhang Y, Yan G, Zhang H, et al. A prospective study of adverse reactions of ALA-PDT for acne vulgaris. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2022;38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102752>
30. Zeitouni NC, Bhatia N, Ceilley RI, Cohen JL, Del Rosso JQ, Moore AY, et al. Photodynamic Therapy with 5-aminolevulinic Acid 10% Gel and Red Light for the Treatment of Actinic Keratosis, Non-melanoma Skin Cancers, and Acne: Current Evidence and Best Practices. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2021;14(10):E53–65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8711613/>
31. Pariser DM, Eichenfield LF, Bukhalo M, Waterman G, Jarratt M, Bhatia A, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate 80 mg g<sup>-1</sup> for severe facial acne vulgaris: A randomized vehicle-controlled study. *Br J Dermatol* [Internet]. 2016;174(4):770–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjd.14345>
32. Jović A, Marinović B, Kostović K, Čeović R, Basta-Juzbašić A, Mokos ZB. The impact of psychological stress on acne. *Acta dermatovenerologica Croat* [Internet]. 2017 [cited 2023 Aug 13];25(2):133–41.