

TERAPIA FOTODINÁMICA: UNA ALTERNATIVA EN EL TRATAMIENTO DEL CRONO Y FOTO-ENVEJECIMIENTO

Osío Norbelys¹; Suárez Oscar²

1. Médico cirujano, Universidad Central de Venezuela. Medicina estética, Universidad de los Andes. Medicina antienvjecimiento, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Postgrado en anestesia, Universidad Central de Venezuela
2. Médico cirujano, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado – Master en medicina estética, Universidad de Barcelona España. Experto universitario en medicina estética facial, Universidad Cardenal Herrera España. Master en fotomedicina, Universidad Politécnica de Cataluña España.

RESUMEN

El envejecimiento es un proceso natural, que evoluciona de forma gradual y que produce en todo ser humano cambios funcionales y estéticos, por lo que se han propuesto diferentes alternativas de tratamientos para minimizar sus efectos. Se realizó el presente estudio con la finalidad de evaluar la efectividad de la terapia fotodinámica (TFD) en el tratamiento del crono y fotoenvejecimiento cutáneo, para ello se realizó una revisión sistemática, de doce (12) trabajos, entre el año 2004 y 2020, que evaluaran la respuesta de la TFD en los cambios originados por el envejecimiento de la piel; los cuales fueron analizados a través del método de triangulación empleando un software de análisis cualitativo de datos (web QDA). Se reportaron porcentajes de mejoría de áreas tratadas para textura (25 - 95%), ritides (50 - 70,8%), trastornos pigmentarios (48 - 85%), aspecto cosmético general (55- 80%) y queratosis actínicas (KA) (62,9 - 91%), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con respecto a la terapia con luz sola, grupo control o evaluación inicial. Las telangectasias y apariencia de poros fueron las variables menos evaluadas, reportándose mejoría de un 55% a 84,6% y cambios moderados respectivamente. De acuerdo a los resultados obtenidos y los descritos por otros trabajos dentro de la misma línea de investigación, podemos concluir que la TFD es efectiva en el tratamiento del crono y fotoenvejecimiento cutáneo, para tal fin las plataformas IPL y lámparas LED son las más empleadas, presentando la tendencia general a ser más económicas que otras opciones terapéuticas.

Palabras clave: envejecimiento cronológico, fotoenvejecimiento, terapia fotodinámica.

PHOTODYNAMIC THERAPY: AN ALTERNATIVE IN THE TREATMENT OF THE CHRONIC AND PHOTO-AGING

SUMMARY

Aging is a natural process that evolves gradually and produces functional and aesthetic changes in every human being, which is why different treatment alternatives have been proposed to minimize its effects. The present study was carried out in order to evaluate the effectiveness of photodynamic therapy (PDT) in the treatment of chronoaging and photoaging, for which a systematic review was carried out, of twelve (12) works, between 2004 and 2020, to evaluate the response of PDT in the changes caused by skin aging; which were analyzed through the triangulation method using qualitative data analysis software (web QDA). Percentages of improvement of treated areas were reported for texture (25-95%), ritides (50-70.8%), pigmentary disorders (48-85%), general cosmetic appearance (55-80%) and actinic keratoses (KA) (62.9- 91%), with statistically significant differences ($p < 0.05$) with respect to light therapy alone, control group or initial evaluation. Telangectasis and pore appearance were the least evaluated variables, with an improvement of 55% to 84.6% and moderate changes, respectively. According to the results obtained and those described by other works within the same line of research, we can conclude that PDT is effective in the treatment of chronoaging and photoaging, for this purpose IPL platforms and LED lamps are the most widely used, presenting the general tendency to be cheaper than other therapeutic options.

Key words: chronological aging, photoaging, photodynamic therapy.

Introducción

El envejecimiento es un proceso gradual, progresivo y multifactorial que conlleva a cambios funcionales y estéticos. La piel como órgano se ve afectada indudablemente por estas vicisitudes ⁽¹⁾. Debido a que este proceso es multifactorial, el envejecimiento cutáneo, se clasifica en: Envejecimiento cronológico, biológico o intrínseco y Fotoenvejecimiento o Envejecimiento extrínseco ⁽¹⁾.

Las diferentes capas de la piel presentan cambios celulares y estructurales que nos conllevan a la aparición de los signos clínicos del envejecimiento como son: alteración de la inmunidad, xerosis, discromías, incremento de neoplasias o de queratosis actínicas (KA), menor resistencia a traumas, hiperqueratosis, ritides, atrofia, respuesta de hipersensibilidad alterada, elastosis, incremento en el tiempo de remodelación, flacidez y la aparición de telangectasias y púrpura senil ^(1,2).

En el tratamiento del envejecimiento cronológico y fotoenvejecimiento se han empleado diferentes técnicas como peelings, toxina botulínica, sustancias para aumentar el volumen o bioestimuladoras, meso terapia, resurfacing ablativo y no

ablativo con láser o luz intensa pulsada (IPL), entre otras ^(2,3). En la actualidad, contamos además con la terapia fotodinámica (TFD), la cual constituye una herramienta potencial para el rejuvenecimiento cutáneo, permitiendo la utilización de diferentes fuentes de luz ⁽⁴⁾.

Es este orden de ideas, la TFD con ácido 5-aminolevulínico (ALA) en combinación con luz azul, fue aprobada en el año 1999 por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA), para el tratamiento de queratosis actínica (KA) ⁽⁴⁾. Ya para el año 2004, la FDA autorizó esta terapia para el tratamiento de muchas otras enfermedades de piel, tales como: fotodaño asociado a KA, enfermedad de Bowen, carcinoma basocelular superficial, carcinoma de células escamosas superficial, linfoma cutáneo de células T, sarcoma de Kaposi, psoriasis, queratocantoma, queilitis actínica, VPH, molusco contagioso, alopecia areata, hirsutismo, acné vulgaris, hiperplasia de glándulas sebáceas e hidradenitis supurativa ⁽⁵⁾.

Es importante destacar que, la TFD es un procedimiento terapéutico mínimamente invasivo basado en el uso de..moléculas..denominadas..fotosensibilizadoras (FS), las cuales pueden absorber

la energía de luz dentro del espectro visible, y en presencia de moléculas de oxígeno ejercer un efecto citotóxico, si las especies reactivas de oxígeno (ERO) que se generan son anión superóxido, peróxido de hidrógeno o radical hidroxilo, se denomina reacción de tipo I y, si se genera oxígeno singlete, de tipo II ⁽⁶⁾.

En relación con los FS de uso tópico en dermatología, se describen el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y su éster etílico, el ácido metil aminolevulínico (MAL), los cuales son precursores de la ruta biosintética intrínseca del hemo intracelular, convirtiéndose principalmente en Protoporfirina IX, pero también en otras porfirinas fotosensibilizantes intermedias. Estos FS policíclicos, presentan una absorción máxima de la luz en la banda de Soret (360- 400nm), seguidos por cuatro pequeños picos entre 500 y 630nm de la banda Q (505, 540, 580 y 635nm), pudiéndose emplear para la TFD, tanto fuentes de luz coherente como no coherente ^(7,8).

Así mismo, el mecanismo a través del cual se logran los resultados de rejuvenecimiento cutáneo con TFD, todavía no está totalmente dilucidado, sin embargo, se cree que permite la producción y liberación de factores como TGF- β y FGF, induciendo la consiguiente

activación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno tipo I-III, además, reduce la expresión de enzimas que degradan el colágeno como metaloproteinasas de matriz 1, 3 y 12⁽⁹⁾.

La posibilidad de utilizar diferentes parámetros, como los tiempos de incubación del FS y la intensidad de la luz, permite a los médicos garantizar tiempos de curación reducidos, menos efectos secundarios (dolor punzante, trastornos pigmentarios, eritema, edema y cicatrices), y por lo tanto, una mayor tolerancia del paciente. Los tres dispositivos principales utilizados actualmente para inducir un efecto cosmético son PDL (láser de colorante pulsado) (585 nm y 595 nm), IPL (luz pulsada intensa) (500 - 1200 nm) y lámparas LED de luz azul / roja de banda estrecha ⁽⁹⁾.

Ruiz Rodríguez y col, después de combinar el 5-ALA (4 horas) con IPL (filtro de corte de 615 nm en las áreas de queratosis actínica a 40 J / cm² y sobre la cara restante a 30 - 50 J / cm²). En los tres meses posteriores al segundo tratamiento, observaron la resolución completa de las KA en 15 sujetos y una mejoría significativa en los signos visibles del fotoenvejecimiento, especialmente para la textura de la piel, los cambios pigmentarios y las telangectasias ⁽¹⁰⁾. Estos autores, en

el año 2009 en un estudio de comparación aleatorio, prospectivo, de cara dividida de 10 pacientes adultos, realizaron tres tratamientos con crema tópica de MAL, aplicada durante 1 hora en la mitad de la cara y 3 horas en la otra mitad antes de la iluminación con luz roja. Un investigador cegado, antes del tratamiento y 2 meses después del tercer tratamiento evaluó cada lado de las caras de los sujetos. Se observó una mejoría moderada en las líneas finas, la aspereza táctil y la tensión de la piel en la mayoría de los pacientes, principalmente en el lado del tiempo de 3 horas ⁽¹¹⁾.

Para determinar los cambios histológicos producidos por la TFD (5-ALA) vs IPL como monoterapia, Marmur y col realizaron biopsias previas y post tratamiento a 7 pacientes, y estudiaron las mismas mediante análisis ultraestructural por microscopio electrónico. Observándose un incremento más notable en la formación de colágeno tipo I en aquellos sujetos que fueron tratados previamente con 5- ALA tópico ⁽¹²⁾.

Con base a la revisión de la bibliografía anteriormente mencionada, en donde se evidencia que el envejecimiento cutáneo presenta diferentes signos clínicos, los cuales pueden ser tratados con diferentes alternativas terapéuticas, que pueden ser

exitosas para el tratamiento de unos u otros, pero no de todos, y contando con un tratamiento como es la TFD, la cual debido a su mecanismo de acción, tiene la posibilidad de actuar en diferentes niveles celulares, pudiéndose convertir en una excelente alternativa para un tratamiento más integral del envejecimiento cutáneo, nos planteamos como objetivo del presente trabajo evaluar la efectividad de la terapia fotodinámica (TFD) en el tratamiento, tanto del fotoenvejecimiento como del cronoenvejecimiento cutáneo.

Marco Metodológico

La presente investigación es un trabajo de revisión sistemática, en el cual se emplearon como opciones de búsqueda avanzada en las bases de datos en línea Google Académico, Semantic Scholar, PubMed, Embase y Medline. Se utilizaron para dicha revisión, palabras claves como rejuvenecimiento, envejecimiento cutáneo, fotoenvejecimiento y terapia fotodinámica.

Posteriormente se procedió a leer los títulos de 315 artículos desde el 10 al 20 de abril del 2020, y descartar aquellos que no se encontraban dentro del contexto, obteniéndose un total de 115 artículos, publicados entre 2000 y 2020. Para culminar, se filtraron a través de la revisión del resumen y se eliminaron los que no se

encontraban dentro del foco de estudio, quedando 51 artículos.

Cada publicación fue revisada para identificar su contenido y de esta manera determinar su inclusión definitiva, empleando diversos criterios explícitos: a) debían estar escritos en inglés o español b) se incluyeron los artículos de estudios transversales que determinaran la efectividad de cualquier forma de TFD tópica (cualquier FS y fuente de luz) para el tratamiento del cronoenvejecimiento o fotoenvejecimiento in vivo (aparición de la piel, textura, número de KA, telangectasias, arrugas finas, arrugas gruesas, aparición de poros y cambios de pigmentación), c) se incluyeron trabajos de investigación de nivel de recomendación tipo A y B, d) se incluyeron solo investigaciones que manejan población mayor o igual a 18 años. Se excluyeron trabajos de investigación: a) de nivel de recomendación tipo C, b) artículos de estudios transversales que determinaran la efectividad de cualquier forma de TFD para el tratamiento del cronoenvejecimiento o fotoenvejecimiento in vitro o que midieran parámetros distintos a los establecidos c) escritos en otros idiomas distintos al inglés y español, d) que estudiaran una población menor a 18 años.

Una vez escogidos los trabajos de investigación, los cuales fueron en total 12, se recolectó la información en un cuadro en donde la primera columna identifica el trabajo, la segunda columna el número de casos, la tercera la fuente de luz empleada, la cuarta columna el protocolo de tratamiento, la quinta columna los parámetros a evaluar y la sexta columna los resultados medidos en porcentajes y el nivel de significancia.

Se procedió luego a interpretar los datos aportados por los trabajos por medio de la triangulación de los mismos empleando un software de análisis cualitativo de datos (web QDA), y por último se graficó la información en gráficos de barras, con la finalidad de determinar a través de los artículos revisados la efectividad de la TFD en el tratamiento del crono y fotoenvejecimiento.

Análisis Estadístico

En la presente revisión sistemática, con la finalidad de indagar sobre la efectividad de la TFD para revertir los signos del foto y crono envejecimiento, se analizaron doce trabajos publicados entre los años 2004 y 2020 (cuadro 1), los cuales cumplían con todos los criterios de inclusión. La población total estudiada fue de 398 pacientes, fototipos I a IV (según Fitzpatrick), con signos de envejecimiento

tales como: deterioro de la apariencia cosmética general de la piel, alteración de la textura, KA, telangectasias, arrugas o ritides, poros dilatados y cambios en la pigmentación. Los doce trabajos eran estudios transversales que medían la capacidad de la TFD para atenuar los signos de envejecimiento cutáneo, la mayoría (11) en comparación con fototerapia sola (IPL, LED, Nd: YAG 1064nm y láser tulio fraccional 1927nm (TL)) (cuadro 1).

Resultados

Un 66,7% (8) de los trabajos emplearon como fuente de luz para la TFD IPL y el 33,3% (6) luz LED. Para el IPL utilizaron en promedio filtros de corte entre 515 y 670nm, con una fluencia desde 13 hasta 40 J/cm², pulsos dobles con duración entre 2,4 y 20 mseg y un delay de 10- 20 mseg. Los pulsos más largos fueron empleados con las fluencias más elevadas. Por otra parte, con la luz LED usaron longitudes de onda desde 415 a 670nm, fluencias desde 37 a 75 J/cm² y un tiempo de exposición de 20 min. Realizaron una única sesión 17,3% (2) de los estudios, mientras que el resto (83,7 %), realizaron un promedio de 3 a 4 sesiones cada 3 a 4 semanas (cuadro 1).

En los estudios se encontraron diferentes tipos de FS; en 58,3%(7)

utilizaron 5 ALA (por 30 a 120min), 25 % (3) MAL (por 180min) y un 16,7% (2) otros FS (riboflavina triptófano en gel (RT gel) por 30 min y Hexyl aminolevulínico (HAL) por 60min) (cuadro 1).

En relación a la modificación de los signos de envejecimiento cutáneo, posterior al tratamiento con TFD, en tres de los trabajos se reportó que la textura de la piel tuvo una mejoría entre el 25 al 95% de los pacientes o áreas tratadas; en dos de ellos cambios moderados o mejoría según escalas de evaluación por dermatólogos o fotografías, y en cuatro trabajos cambios estadísticamente significativos $p < 0,05$ con respecto a valores iniciales o grupos control (cuadro 1).

Se reportó que las arrugas (arrugas finas y gruesas) o ritides mejoraron en un 50- 70,8% de las áreas tratadas (2) y se obtuvieron cambios estadísticamente significativos ($p < 0,01$ – $p < 0,05$) con respecto al tratamiento con IPL solo (4), Nd: YAG (1) o a valores iniciales (1).

Sin embargo, uno de los trabajos arrojó solo cambios mínimos a través de escalas de evaluación y otro trabajo informó una mejoría estadísticamente significativa con respecto al control ($p = 0,002$) pero en combinación con láser TL fraccionado 1927nm (cuadro 1). Con respecto a los

trastornos pigmentarios, (color cetrino, hiperpigmentación y pigmentación moteada) presentaron una mejoría en un 48 a 85% de los pacientes o áreas tratadas (3); se obtuvieron cambios moderados por escalas de evaluación (2), y se reportaron cambios estadísticamente significativos ($p < 0,01$ – $p < 0,05$) con respecto a IPL solo (2); uno de los trabajos también reportó significancia estadística, pero en combinación con TL fraccionado 1925nm (cuadro 1).

Al evaluar los resultados con respecto al aspecto cosmético general se obtuvo una mejoría del 55 al 80% de las áreas tratadas en dos de los trabajos (16,67%), con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$ - $p < 0,01$) en relación con el resultado reportado con IPL en dos de los trabajos, grupo control (1) y evaluación inicial (1). Sumado a lo anterior, se reportaron cambios buenos a excelentes con el uso de esta técnica a través de la evaluación por escala en uno de los trabajos.

Las KA disminuyeron entre un 62,9 a 91% (5) de los trabajos evaluados y se obtuvo un 100% cuando se combinó la TFD con el láser TL fraccionado 1927nm en un trabajo. De los cuatro trabajos que evaluaron telangectasias, dos de ellos reportaron mejoría en un 55 a 84,6 % de

las áreas tratadas y otro reportó cambios moderados (los tres trabajos utilizaron IPL y 5 ALA), en contraposición con el trabajo que empleo luz LED y MAL, el cual no obtuvo ninguna mejoría ($p = 0,118$). Por otra parte, solo un trabajo evaluó la apariencia de los poros obteniendo cambios moderados (cuadro 1).

De los doce trabajos el 58,3% (7) fueron los que reportaron los cambios más significativos en los pacientes o zonas tratada, los mismos tuvieron en común, la aplicación de un mayor número de sesiones (3 o 4), utilizaron MAL o 5-ALA como FS, fluencias menores asociadas a pulsos más cortos cuando emplearon IPL como fuente de luz y longitudes de onda entre 570- 670nm cuando utilizaron lámparas de luz LED.

Por último, al revisar los signos de envejecimiento cutáneo medidos en los trabajos seleccionados, se encontró que el 75% (9) evaluaron textura; el 66,7% (8) arrugas o ritides; el 58,3% (7) trastornos pigmentarios; el 50%(6) apariencia cosmética general y KA; el 33,3% (4) telangectasias y el 8,3% (1) apariencia de poros (gráfico 1).

Discusión

El presente trabajo nos permite inferir, a través del análisis presentado, que la TFD

,ya sea utlizando como fuente de luz IPL o luz LED o como FS 5 ALA, MAL u otros, es una buena alternativa para el tratamiento de la textura, arrugas o ritides, trastornos pigmentarios, apariencia cosmética general y KA; sin embargo, se encontraron pocos trabajos de los incluidos en esta investigación que evaluaran la efectividad en las telangectasias (4) y apariencia de poros (1).

Se evidenció además, mejores resultados en aquellos pacientes que recibieron mayor número de sesiones (3-4), en los estudios que utilizaron MAL o 5-ALA como FS, fluencias menores aunadas a pulsos más cortos con IPL y longitudes de onda entre 570- 670nm para la luz LED.

En esta misma línea de investigación, y apoyando los resultados reportados, se han encontrado en la literatura otros trabajos de revisiones sistemáticas como el de Patel y col, quienes realizaron igualmente un metanálisis en donde se evaluó los resultados de 13 trabajos, en los cuales se emplearon 5 ALA o MAL como FS (TFD), comparado con crioterapia para el tratamiento de KA, concluyendo que la TFD en comparación con la crioterapia, tiene un 14% más de posibilidades de eliminación completa de las KA en cara y cuero cabelludo, a los 3 meses posteriores al tratamiento (25).En

otro metanálisis en donde se incluyeron 12 estudios (6 ensayos sobre 5-ALA y 6 sobre MAL) los resultados generales indicaron que la TFD, tanto con 5-ALA como con MAL, con un riesgo relativo agrupado en el aclaramiento de la lesión de 1,14 (IC del 95%, 1,11-1,18) (25).

Los resultados del presente estudio refelejan que la TFD es efectiva en el tratamiento del crono y fotoenvejecimiento particularmente si se utiliza 5 ALA, lo mismo fue reportado en una revisión sistemática en donde se incluyeron 12 estudios (6 ensayos sobre 5-ALA y 6 sobre MAL), indicando resultados favorables con la TFD, tanto con 5-ALA como con MAL, concluyendo que es un tratamiento efectivo y seguro para el fotodaño facial (26).

Así mismo, utilizando otros métodos de evaluación, en el 2014 Ji,J y col (27), realizaron un estudio piloto en 14 pacientes, donde compararon la eficacia de TFD con 5 ALA y luz roja sola, a través de la evaluación por dermatoscopia del colágeno, elastina, hidratación del estrato corneo y pérdipa transdérmica de agua; obteniendo como resultado una mejoría más notable en las áreas tratadas con TFD (27).

Por lo anteriormente descrito, se puede apreciar que existe una diversidad de

trabajos que apoyan a través de sus resultados, los efectos positivos que se pueden obtener con el uso de la TFD en el tratamiento del envejecimiento cutáneo ocasionado por diferentes factores.

CUADRO 1: Trabajos que utilizaron TFD para tratar signos de envejecimiento cutáneo					
AUTOR- AÑO	PACIENTES	FUENTE DE LUZ	PROTOCOLO	PARAMETROS A EVALUAR	RESULTADOS
Avram y col. 2004 ⁽¹³⁾	17	IPL	5 ALA + IPL	Telangectasias, pigmentación, textura y N°de KA	Mejoría de: 68% KA 55% telangectasias 48% pigmentación 25% textura
Dover y col. 2005 ⁽¹⁴⁾	20	IPL (filtro 515-1200nm 23-28 J/cm ² 1 ^{er} pulso 2,4 mseg 2 ^{do} pulso 4 mseg delay 15 mseg.	Hemicara 5 ALA 20% (30-60min) + IPL Hemicara IPL solo. 1 sesión c/ 3sem x 3 y luego 2 sesiones de IPL full face	Escalas para fotoenvejecimiento global, líneas finas, hiperpigmentación, textura y color cetrino	Al comparar mejoría 5ALA+IPL (TDF) vs IPL: Para fotoenvejecimiento 16 [80%] vs 9 [45%] p = 0,008 Para pigmentación moteada 19 [95%] vs 12 [60%] p = 0,008 Para líneas finas 12 [60%] vs 5 [25%] p = 0,008 Para hiperpigmentación 17 [85%] vs 4 [20%] p<0,001 Para textura 19 [95%] vs 18 [90%] p = 0,32 Para color cetrino:15 [75%] vs 15 [75%]
Gold y col. 2006 ⁽¹⁵⁾	13	IPL	Hemicara (5-ALA x 30a 60min + IPL) Hemicara (IPL solo) 1 sesión tratamientos 1 sesión mensual x 3. Seguimiento por 3 meses	Apariencia de la piel, textura, hiperpigmentación, número de KA	Al comparar mejoría 5ALA+IPL(TDF) vs IPL apariencia 55% vs 29,5% textura 55% vs 29,5% hiperpigmentación 60,3% vs 37,2%, telangectasias 84,6% vs 53,8% ↓ del número de KA 78% vs 53,2%

Freeman y col. 2009 ⁽¹⁶⁾	204	Luz roja (570-670nm) con 75 J/cm ²	3 grupos equitativos: -Crioterapia (nitrógeno en spray). -MAL (160mg) x 3 h + luz roja. -Placebo x 3 h + luz roja 1 sesión sem por 2. Seguimiento x 3 meses	Aclaramiento de lesiones de KA	91% MAL 68% Crioterapia 30% Placebo. Apariencia cosmética general se observó mejoría significativa
Almeida y col. 2009 ⁽¹⁷⁾	9 Fototipos II y III Foto envejecimiento grado III	IPL (615nm 2 pulsos de 20ms 40J/cm ²)	Hemicara: ALA al 20% (2 horas) + IPL Hemicara: placebo + IPL. 1 sesión mensual x 2 sesiones y seguimiento a los 3, 6 y 12 meses	Evaluación por dermatólogos, fotografía de textura, arrugas finas, hiperpigmentación, telangectasias y cuantificación de KA Escala: Cambios mínimos (< 25%), moderados (25-50 %), significativos (51- 75%) excelentes (> 75%).	↓ KA en hemicara con 5ALA+IPL (TDF) 62,9% remisión total a los 3 meses y se mantuvo hasta los 6 meses. Tasa de recurrencia del 70,6% al año del tto En textura, telangectasias e hiperpigmentación cambios moderados y mínimos en arrugas finas
Yang y col. 2010 ⁽¹⁸⁾	38	IPL (2 pulsos 3,8/5,6 mseg delay 20 mseg) 24J/ cm2	Hemicara I 5-ALA al 5% (1 h) Hemicara D placebo (1 h) 1 sesión mensual x 4	Escala de fotoenvejecimiento de 0 a 4 (textura, líneas finas e hiperpigmentación de canto, frente y mejillas) Parámetros medidos: Ph, humedad de la piel, pérdida	Hemicara IPL cambios significativos (p < 0,05). Hemicara 5ALA+IPL (TDF) p < 0,01 Al comparar ambas hemicaras la mejoría con TFD fue estadísticamente significativa con respecto a IPL sola (p <0,05).

				transdérmica de agua.	
Xi y col. 2011 ⁽¹⁹⁾	24 Fototipo III y IV	IPL	Hemicara: 5 5-ALA al 20%+ IPL Hemicara: IPL solo. 1 sesión mensual x 3	Evaluación de líneas finas, arrugas gruesas o profundas y aspecto global	Comparando hemicara con 5ALA+IPL (TDF) y hemicara con IPL solo: aspecto global 50% vs 12,5% (p < 0,005), líneas finas 70,8% vs 33,3% (p < 0,009), arrugas gruesas 50% vs 12,5% (p < 0,005%). Satisfacción de los ptes: 50% resultados buenos y 25% excelentes para IPL, resultados buenos 41,7% y excelentes 33,3% para TFD.
Gold y Biron 2013 ⁽²⁰⁾	10 Fototipo I, II y III	IPL (560nm 13- 18 J/cm ² , pulso doble 3-4 ms y delay de 10-20 ms.	2 gr de HAL (1 h) + IPL 1 sesión mensual x 3 y evaluación por 4 meses.	Evaluación fotográfica con escala de apariencia cosmética (0 = excelente 1= muchos cambios 2= mejorado 3= sin cambios 4= peor), Se evaluó además: luminosidad, suavidad, apariencia de poros, uniformidad del tono de piel y aspecto general (1= muchísima mejoría, 2= mucha mejoría 3= mejoría 4=sin cambios 5= peor).	Aspecto cosmético (por fotografía) las puntuaciones medias fueron 0,9 a 1,4 según escala 1 y cuatro meses después. Con respeto a los otros parámetros los resultados variaron de 2,2 a 2,8.
Kyung y col. 2015 ⁽²¹⁾	10	luz roja (LED) 37 J / cm ²	MAL (3h) + luz roja 1 sesión mensual x 4	Contaje de KA y biopsias a la semana 0 y a la 16	Mejoría de KA 85,96%. En general, los pacientes mostraron una mejora significativa en el fotoenvejecimiento, como arrugas gruesas y textura.

Shin y col. 2015 ⁽²²⁾	25	IPL Nd: YAG 1064nm pulso largo	Hemicara: IPL + 5- ALA al 0,5% en aerosol liposomal Hemicara: Nd: YAG solo 1 sesión c/ 3 sem x 3	Arrugas periorbitarias (escala 1-5. 1= mejor apariencia (menos arrugas) 5= peor apariciencia (más arrugas).	A las 18 sem en arrugas inf 5ALA+IPL (TDF) 3 VI=3,7 Nd: YAG 3,6 VI= 3,9), lat (TFD 1,8 VI= 2,7 Nd: YAG 2,1 VI= 2,3) p< 0,05 para el lado de TFD. Con respecto a la 1 ^{era} visita y el resultado p= 0,001
Wangsuwan y Meephansan S 2018 ⁽²³⁾	14 Fototipos I - IV	LED (azul 415nm 48 J/cm ²)	RT gel x 30 min + LED x 20 min. 1 sesión sem x 4. Evaluación por 7 semanas	Antera 3D: arrugas y textura (fotografía digital)	A la 4 ^{ta} semana textura p= 0,035 y arrugas p= 0,03 con respecto a la 1 ^{era} A la 7 ^{ma} semana Textura p= 0,096 Arrugas p= 0,124
Hendel y col. 2020 ⁽²⁴⁾	12 con fotodaño en escote(184 KA) Fototipos I y IV	LED (630nm 37 J/cm ²) Láser TL 1927nm fraccional (500mJ/ cm ² , 25 MTZ/cm ² 8 a 16 pases)	Se delimitaron en cada paciente 4 áreas del escote de 31- 68 cm ² (TL + TFD, TL, TFD, control. Se realizó legrado de todas las KA y luego se asignaron de manera aleatoria las zonas a tratar y el control. Única sesión. MAL al 16% (3 h) como fotosensibilizante para la TFD.	Evaluación clínica por fotografías clínicas y fotografías con luz negra (315- 400nm). Parámetros: aspecto general, textura, pigmentación y ritides. Escala de 5 puntos de severidad de cada uno 2= ninguno 1,5= mínimo 1= moderado 0,5= severo 0= muy severo	Con respecto a la evaluación inicial: Aspecto general y la textura mejoraron con los tres protocolos p<0,05. Pigmentación y ritides mejoraron con TFD+ TL y TL p<0,05. Con respecto al control: Se evidencio mejoría de todos los parámetros con TL (p= 0,001; 0,016; 0,008; 0,016) y más relevante con TL + TFD (p= 0,001; 0,001; 0,003; 0,002) p<0,05. Las KA ↓ TL + TFD (100%) TL (90%) TFD (82%) Legrado (control) (52%) Telangectasias no hubo mejoría significativa p=0,118.
KA= queratosis actínica, TFD= Terapia Fotodinámica, IPL= luz intensa pulsada, LED= luz emitida por diodo, 5ALA= 5 aminolevulínico, MAL= ácido metil aminolevulínico, HAL= Hexyl aminolevulínico, RT= Riboflavina- triptófano.					

Confidencialidad de los datos

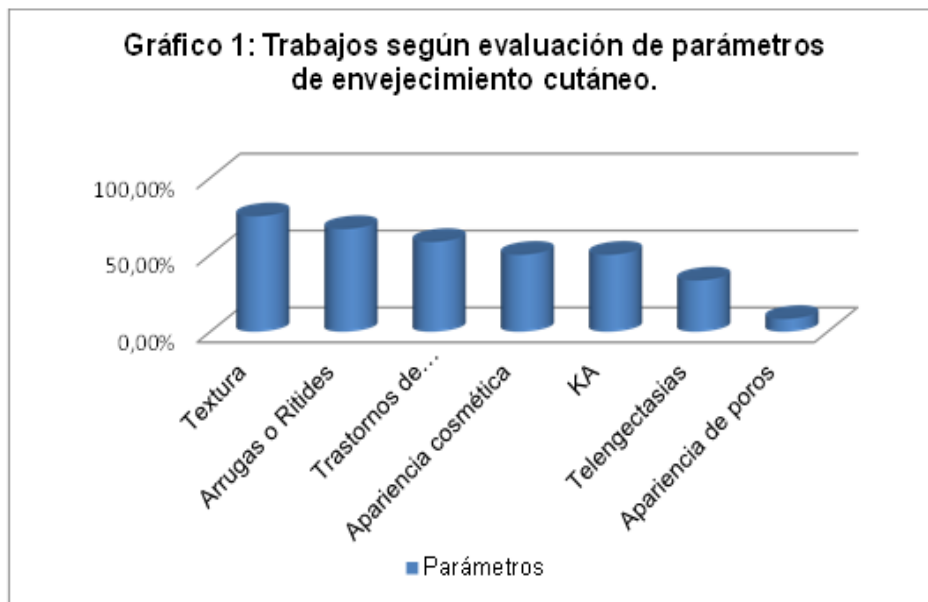
Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.



Conclusión

Los resultados generales indicaron que la TFD, es efectiva en el tratamiento del crono y fotoenvejecimiento, ya que se evidenciaron cambios positivos en los signos de envejecimiento como son textura, ritides, KA, apariencia cosmética general y telangectasias. Es importante acotar que existen muchas alternativas

para el tratamiento del envejecimiento cutáneo, sin embargo, en muchas ocasiones es necesario emplear varias técnicas (incluso varios tipos de plataformas de luces), para lograr revertir la mayoría de los signos de envejecimiento que pudieran estar presentes en los pacientes. En este ámbito la TFD, debido a su mecanismo de

acción, se convierte en una excelente opción para el tratamiento de múltiples cambios que se originan por el envejecimiento de la piel.

Por último, debemos resaltar que la TFD nos permite disminuir costos, ya que las plataformas empleadas en su mayoría (IPL y lámparas LED), poseen la tendencia de ser más económicas que otras opciones terapéuticas (Nd: YAG, láser CO₂, Erbio: YAG, láser diodo, etc.) sugeridas para el rejuvenecimiento cutáneo.

Recomendaciones

En nuestra humilde opinión, y basados en la evidencia expuesta, sugerimos la realización de trabajos prospectivos con un mayor número de pacientes, que

evaluen más variables y con protocolos estandarizados y seguimiento, con la finalidad de determinar de manera más contundente la efectividad de esta terapia en el crono envejecimiento.

Referencias Bibliográficas

1. Camacho F, García J, Pérez A. Modelación Cutánea (resurfacing) Conceptos y fundamentos en Cisneros V, Camacho M, editores. Láser en Dermatología y Dermocosmética. Madrid (España): Editorial Grupo Aula Médica.2007. p. 205-216.
2. Sarmiento V y Torres V. Rejuvenecimiento facial. Abordaje terapéutico. [Internet]. 2006. México. [citado 8 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.yumpu.com/es/document/view/42597276/185-rejuvenecimiento-facial-abordaje-terapacutico-antonio->
3. Martínez-Carpio PA., Trelles MA.. El láser y la fotónica en la Cirugía Plástica española e iberoamericana: Antecedentes históricos, aplicaciones actuales y proyectos de desarrollo inmediato. Cir. plást. iberolatinoam. [Internet]. 2010 [citado 8 abril 2020]; 36(1):59-78. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922010000100010&lng=es
4. Kohl E, Babilas P, Landthaler M. Skin Rejuvenation with Intense Pulsed Light. Acta Dermatovenerol Croat. Lasers in treatment of aging skin 2010; 18(3):181-184.
5. Gold M, Bradshaw V, Boring M, Bridges T, Biron J. Split-face comparison of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone for photodamage. Dermatologic Surgery. 2006; 32 (6): 795-803.
6. Garín C, Arruebo M (dir). Photodynamic therapy in the Treatment of skin associated infections. [Master]. [España]. Universidad Zaragoza. 2019.
7. Kostović K, Pastar Z, Ceović R, Mokos Z, Bozine D, Saimiri A. Photodynamic Therapy in Dermatology: Current Treatments and Implications. Coll. Antropol. 36 (2012) 4: 1477–1481.
8. Peterson J, Massaki A, Goldman M. Photodynamic Therapy en Avram M, Mathew A, Friedman P, autores. Laser and Light Source Treatments for the Skin. Editorial JP Medical Ltd. 2014. p 69- 142.
9. Rossi R, Lotti T, Bruscinò N. Photodynamic Therapy/Assisted Photorejuvenation. Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications. [Internet]. 2011; [citado 8 abril 2020]. 1(2): 313 -6. Disponible en: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=5313>
10. R. R. Ruiz, T. Sanz-Sanchez and S. Cordoba, "Photodynamic Photorejuvenation," Dermatologic Surgery. [Internet]. 2002 [citado 8 abril 2020] ; 28 (8): 742-744. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2002.02018.x>
11. Ruiz R, López L, Candelas D, Pedraz J. Photorejuvenation using

- topical 5-methyl aminolevulinatate and red light. *Journal of Drugs in Dermatology*: JDD. 2008; 7(7):633-637.
13. Marmur E, Phelps R, Goldberg D. Ultrastructural changes seen after ALA-IPL photorejuvenation: a pilot study. *J Cosmet Laser Ther*. [Internet]. 2005 [Citado 8 abril 2020].; 7(1):21-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/147641700510037725>
 14. Avram DK, Goldman MP. Effectiveness and safety of ALA-IPL in treating actinic keratoses and photodamage. *J Drugs Dermatol*. 2004; 3(1): 36-9.
 15. Dover J, Bhatia A, Stewart B, Arndt K. Topical 5-Aminolevulinic Acid Combined with Intense Pulsed Light in the Treatment of Photoaging. *Arch dermatol*. [Internet]. 2005. [Citado 8 abril 2020]; 141(10): 1247- 52. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama-dermatology/fullarticle/399885>
 16. Gold M, Bradshaw V, Boring M, Bridges T, Biron J. Split-Face Comparison of Photodynamic Therapy with 5-Aminolevulinic Acid and Intense Pulsed Light versus Intense Pulsed Light Alone for Photodamage *Dermatologic Surgery*. 2006; 32 (6); 795-803.
 17. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, y col. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinatate (Metvix®) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study *Journal of Dermatological Treatment* 2009: 14 (2): 99-106.
 18. Almeida M, Barcauí C, Cariello A, Ramos F, Manela M. Intense Pulsed Light alone versus Intense Pulsed Light and aminolevulinic acid in the treatment of photodamaged skin: importance of long-term follow-up. *Surgical & Cosmetic Dermatology* 2009; 1 (3):125-129.
 19. Yang G, Xiang L, Gold M. 5-Aminolevulinic Acid-based Photodynamic Intense Pulsed Light Therapy Shows Better Effects in the Treatment of Skin Photoaging in Asian Skin A Prospective, Single-blinded, Controlled Trial. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2010; 3 (3): 40-43.
 20. Xi Z, Shuxian Y, Zhong L, Hui G, Yan W, y col. Topical 5-Aminolevulinic Acid with Intense Pulsed Light versus Intense Pulsed Light for Photodamage in Chinese Patients. *Dermatologic Surgery*.2011; 37(1):31-40.
 21. Gold M, Biron J. Safety and Cosmetic Effects of Photodynamic Therapy using Hexyl Aminolevulinatate and Intense Pulsed Light A Pilot Study Conducted in Subjects with Mild-to-moderate Facial Photodamage. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2013; 6 (10): 27-31.
 22. Kyung B, Lee N, Park S, Eom M, Choi E. Efficacy of photodynamic therapy with laser pretreatment for actinic keratosis and photorejuvenation as evaluated by fluorescent imaging. *Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine*.2015; 31(1): 36-43.

23. Shin HT, Kim JH, Shim J, Lee JH, Lee DY, y col. Photodynamic therapy using a new formulation of 5-aminolevulinic acid for wrinkles in Asian skin: A randomized controlled split face study. *J Dermatolog Treat.* [Internet]. 2015 [Citado 8 abril 2020]; 26(3):246-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24913131/>
24. Wangsuwan S, Meephansan J. Photodynamic therapy with riboflavin-tryptophan gel in facial skin rejuvenation: a pilot study. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences.* [Internet]. 2018. [Citado 8 abril 2020]; 42: 206- 210. Disponible en: [http://www.tjps.pharm.chula.ac.th/proceedings/backend/proceeding_file/48_PT_FP_Suparat%20Wangsuwan%20\(206-210\).pdf](http://www.tjps.pharm.chula.ac.th/proceedings/backend/proceeding_file/48_PT_FP_Suparat%20Wangsuwan%20(206-210).pdf)
25. Hendel K, Mogensen M, Wenande E, Dierickx C, Haedersdal M, y col. Fractional 1,927nm Thulium Laser Plus Photodynamic Therapy Compared and Combined for Photodamaged Décolleté Skin: A Side-by-Side Randomized Controlled Trial. *Lasers in Surgery and Medicine.* [Internet]. 2020. [Citado 8 abril 2020]; 52:44–52 Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lsm.23194>
26. Patel G, Armstrong A, Eisen D. Efficacy of photodynamic therapy vs other interventions in randomized clinical trials for the treatment of actinic keratoses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2014; 150(12):1281-8.
27. Sanclemente G, Ruiz V, Miranda J, Ferrína A, Ramirez P, Hernandez G. Terapia fotodinámica en el fotodaño facial: revisión sistemática. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* [Internet]. 2018. [citado 8 abril 2020].; 109 (3): 218-229. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2017.05.026>
28. Ji J, Zhang L, Ding H, Wang H, Huang Z, y col. Comparison of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and red light for treatment of Photoaging. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2014: 11 (2): 118-121.