

# FOTORREJUVENECIMIENTO POR TERAPIA FOTODINÁMICA

Fabián Pérez Rivera<sup>1</sup>

1. Miembro de la Asociación Argentina de Cirugía (MAAC). Cirujano Plástico Recertificado.

## RESUMEN

La terapia fotodinámica (TFD) es una variación de la fototerapia. Se aplica un tópico fotosensibilizante, el ácido 5-aminolevulínico (ALA), sobre la piel de la zona a tratar seguido de la irradiación por una fuente lumínica. Tratando pacientes portadores de sus principales indicaciones, lesiones preneoplásicas y neoplásicas cutáneas faciales, se evidenció un notable mejoramiento en la calidad de la piel: disminución de pequeñas ríndes, lesiones pigmentarias y vasculares cutáneas, y engrosamiento dérmico mediado por incremento de fibras colagénicas. Nace así el fotorrejuvenecimiento por terapia fotodinámica (FTF). El autor presenta su experiencia desde el ingreso de esta técnica al país, enero de 2008, realizando FTF aplicada en 44 zonas corporales de 24 pacientes y la demostración de los cambios histológicos logrados mediante biopsia cutánea. Se pone en manifiesto las propiedades oncoprofilácticas de este procedimiento.

**Palabras clave:** terapia fotodinámica, fotorrejuvenecimiento, láser.

## SUMMARY

Photodynamic therapy is a variation of phototherapy. 5-aminolevulinic acid (ALA), in external use only photosensitizer drug is applied on the target skin area then is followed by the radiation by a luminc source. After treating patient affected by PDT principal indications such as precancerous and cancerous facial skin lesions it was observed a noticeable improvement in the quality of the skin: decrease of little wrinkles, pigmentary and vascular skin lesions and skin thickening mediated by increase in the number of collagen fibers. This is how photorejuvenation by photodynamic therapy borns. The author presents his experience since 2008 when this technique comes available in the country. Treatment of 44 body zone in 24 patients. Results are supported by histological changes. Oncologic prophylactic properties of this procedure became evident.

**Keys words:** photodynamic therapy, photorejuvenation, laser.

## INTRODUCCIÓN

### Historia

La **fototerapia**, tratamientos de afecciones mediante el uso de luz, no es una idea novedosa: antiguas civilizaciones de Egipto, India y Grecia usaban psoralenos, compuesto natural fotosensibilizador, extraídos de diversas plantas para el tratamiento de alteraciones pigmentarias.<sup>15</sup>

En 1904, von Tappeiner y Jesionek llevaron a cabo el primer estudio clínico utilizando una solución de eosina activada por la exposición a la luz solar para el tratamiento de cánceres cutáneos. Se pasó a denominar reacción fotodinámica a aquella que para producirse necesita la presencia de una sustancia fotosensibilizante, oxígeno y luz.<sup>7,8</sup>

En 1960, Lipson utilizó por primera vez como sustancia fotosensibilizante un derivado purificado de las hematoporfirinas. Los estudios llevados a cabo por Dougherty, en 1978, en los que se demostró el tratamiento con éxito de distintas neoplasia sirvieron de base para el inicio de la aplicación clínica de esta técnica.<sup>7,8</sup>

### Terapia fotodinámica

La **terapia fotodinámica (TFD)** es una variación de la fototerapia; emplea un tópico fotosensibilizante, el ácido 5-aminole-

**vulínico (ALA)**, que se aplica sobre la piel de la zona a tratar. El ALA es un precursor de la protoporfirina IX que se activa luego de una exposición predeterminada a una fuente de luz visible.<sup>13</sup>

Esta reacción provoca liberación de radicales de oxígeno libre, oxígeno singlete, inducción a la disminución de la replicación celular en el tejido tumoral, daño en la microvasculatura del tumor y del tejido normal circundante y desencadena una reacción inflamatoria mediada por neutrófilos y macrófagos que provocarán la fotooxidación del elemento a eliminar, especialmente células con rápida proliferación celular (tumores, glándulas sebáceas).<sup>13</sup>

Esta serie de eventos desencadenados logran tratar con alta eficacia una lista enorme de patologías dérmicas, a saber:<sup>5,6,9,12,19,22,24</sup>

- Cáncer espinocelular
- Cáncer basocelular
- Queratosis actínica
- Queratosis simple
- Queratosis seborreica
- Queilitis actínica
- Eritroplasia de Queyrat
- Rinofima
- Rosácea
- Acné



**Figura 1.** Lápiz aplicador: contiene 2 ampollas, una en cada extremo. En una de ellas se encuentra el ALA en forma de polvo; en la otra ampolla solución estéril. Se rompen ambas ampollas apretando fuertemente el tubo y se procede a sacudirlo para permitir mezclar la solución con el polvo y de esta forma activar el ALA.



**Figura 2.** Se aplica el ALA con el lápiz aplicador como si se estuviera pintando la zona a tratar. Una vez que queda bien embebida, se coloca al paciente a oscuras durante 30 a 60 minutos. De esta forma se le da tiempo al ALA a que penetre a través de la piel antes de ser expuesta a fuente luminica.



**Figura 3.** Exposición a fuente luminica. Se aplica sobre la zona previamente pintada con ALA permitiendo de esta forma su transformación a protoporfirina IX y el inicio de la reacción.



**Figura 4.** Paciente de 65 años, fototipo III, antes (A) y 6 meses después (B) de la aplicación. Se enfatiza evaluar disminución de ríides. No se asoció ningún otro tratamiento.

- Hidradenitis supurativa
- Psoriasis
- Sarcoma de Kaposi
- Molusco contagioso
- Alopecia areata
- Condiloma acuminado

La gran reacción inflamatoria antes explicada también genera un notable y potenciado estímulo sobre el fibroblasto incrementando la producción de ácido hialurónico, elastina y sustancia fundamental, que conlleva invariablemente un aumento cualitativo de la piel.<sup>16,23</sup>

Este mejoramiento se puede evidenciar en las pieles dañadas a través de la eliminación de lesiones pigmentarias y vasculares producto del fotodaño y del fotoenvejecimiento (Tabla 1), así como en cambios estructurales de la dermis (Tabla 2) mediados por un incremento en la cantidad y calidad de fibras elásticas y colágenas evidenciable en la disminución de pequeñas ríides, disminución del diámetro de los poros y aumento de espesor de la dermis.<sup>16,23</sup>

Otra forma de evidenciar los resultados es a través del acorta-

• Lentigos solares y seniles
• Queratosis
• Poiquiloderma
• Rosácea
• Teleangiectasias
• Nevos rubí
• Angiomas estelares

miento de los tratamientos de fotorrejuvenecimiento. Un habitual tratamiento de fotorrejuvenecimiento por láser o luz pulsada se protocoliza en 4 a 6 sesiones con una separación de 10-30 días entre cada una de las sesiones. El FTF puede ser realizado en 1 o 2 sesiones con intervalo similar (Tabla 3).<sup>16,23</sup> Aunque es recomendable la luz pulsada como fuente luminica a aplicar sobre la zona expuesta al ALA en los tratamientos de fotorrejuvenecimiento, también se puede utilizar cualquier fuente de luz, láser y no láser, dentro del espectro de luz azul (405-420 nm) o luz roja (635 nm).<sup>4</sup> Uno de los nombres comerciales del ALA es Levulan (ami-



**Figura 5.** Paciente de 49 años, fototipo II, antes (A) y 6 meses después (B) de la aplicación. Se enfatiza evaluar eliminación de lesiones pigmentarias. No se asoció ningún otro tratamiento.

Tabla 2. Cambios cualitativos de la piel fotodañada.	
•	Disminución fibras colágenas y elásticas
•	Aparición de pequeñas rítidias (arrugas finas)
•	Aumento diámetro de los poros

Tabla 3. Fotorrejuvenecimiento.	
IPL	5-ALA + IPL
4 a 6 sesiones	1 a 3 sesiones
Cada 10 a 30 días	Cada 10 a 30 días
Escasa epidermólisis	Abundante epidermólisis
"Cara limpia" 5 a 7 días	"Cara limpia" 7 a 10 días
Sin fotosensibilidad	Con fotosensibilidad (48 horas)

nolevulínico al 20%), que cuenta con aprobación de la FDA y la ANMAT.

## MATERIAL Y MÉTODO

Entre febrero 2008 y febrero 2010 fueron tratadas 44 zonas en 24 pacientes (22 femeninos). Todos se realizaron FTF en rostro y 15 pacientes combinaron zonas (rostro-escote, rostro-escote-manos).

Las zonas tratadas fueron:

- 24 rostros
- 10 cuellos
- 6 escotes
- 4 dorsos de manos

### Procedimiento

Se comienza limpiando fuertemente las zonas a tratar, frecuentemente el rostro, con alcohol y acetona e incluso realizando una abrasión cutánea. Esto va a permitir una mayor absorción del ALA.

Se aplica el ALA en la zona a tratar y se debe dejar a oscuras al paciente durante 30 a 60 minutos para permitir una mayor absorción y penetración del producto (Figuras 1 y 2).

Al término de la espera se debe lavar la zona para eliminar vestigios del ALA. En forma inmediata se aplica la fuente lu-



**Figura 6.** Paciente 68 años fototipo II, antes (A) y 6 meses después (B) de la aplicación. Se enfatiza evaluar la mejoría rosácea. Se le realizó antes de TFD relleno con ácido hialurónico en labio superior.

minica para lograr la transformación del ALA en protoporfirina IX y, así, el comienzo de los cambios (Figura 3).

Durante 48 horas la paciente debe cuidarse de fuentes lumínicas intensas. Debe evitar el sol directo e incluso las pantallas de la televisión y de la computadora deben ser vistas desde lejos.

Puede generarse epidermólisis que evoluciona normalmente en 4 a 7 días. Se indica la aplicación constante de geles descongestivos o cremas hidratantes.

Los efectos adversos habituales del procedimiento son:<sup>3,4,7</sup>

- Enrojecimiento
- Edema
- Prurito
- Epidermólisis
- Fotosensibilidad

Las complicaciones descritas para esta técnica son: hipopigmentación, hiperpigmentación, ulceración, ampolla, necrosis, cicatrices.<sup>3,4,7</sup>

## RESULTADOS

Se obtuvo mejoría en la totalidad de los pacientes (Figuras 4, 5 y 6).

Salvo la epidermólisis que genera efecto "cara sucia" por el lapso de 4 a 7 días, el resto de los efectos adversos desaparecen entre las 48 y las 72 horas.

Una vez eliminadas las costras de la epidermólisis ("cara limpia"), se le indica a todos los pacientes el uso de cremas exfoliantes e inhibidoras de melanización y factores de protección solar altos por el lapso de 6 meses.

Las complicaciones que se evidenciaron fueron 8 casos de hipopigmentaciones irregulares y un edema importante que llevó al uso de corticoides sistémicos para disminuirlo.

Aunque parte de un tratamiento de fotorrejuvenecimiento es generar la eliminación o atenuación de lesiones pigmentarias, en estos 8 casos quedaron marcados los prismas del cabezal de aplicación de luz pulsada, que tienen forma rec-



**Figura 7.** Efecto adverso: se observa la hipopigmentación rectangular dada por el tamaño del cuarzo transmisor (4 x 1 cm). Resuelve en forma espontánea o aplicando cremas exfoliantes e inhibidoras de melanización para evitar, en algunos casos, la hiperpigmentación secundaria al proceso inflamatorio.

tangular, por lo que durante un período que varió, según el paciente, de 1 a 6 meses, se trataron estas marcas con cremas inhibidoras de melanización, cremas despigmentantes y exfoliantes (**Figura 7**).

La mejoría en la calidad de la piel se muestra en las **Figuras 4, 5 y 6** y en los preparados histológicos antes y después del procedimiento (**Figura 8**).

Los cambios evidenciados fueron: incremento espesor dérmico, aumento de la vascularización, disminución de la sustancia fundamental e incremento de fibras colágenas y elásticas (**Figura 8**).

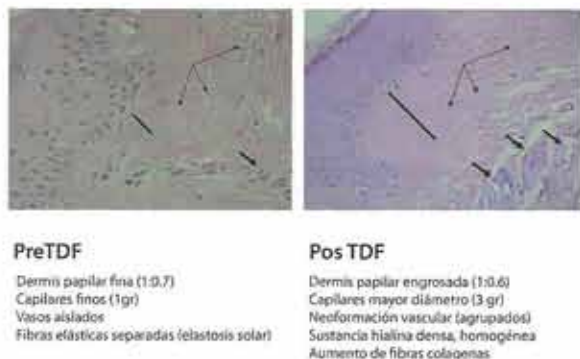
## CONCLUSIONES

La queratosis actínica es la lesión premaligna cutánea más común, con una prevalencia del 10% en pacientes de más de 40 años y con Fitzpatrick I y II (pieles claras). Estos pacientes refieren habitualmente quemaduras solares o altas exposiciones solares durante su infancia-adolescencia sin los cuidados convenientes.<sup>2</sup>

Aunque algunas lesiones pueden tender a la involución y desaparecer, hay un riesgo potencial de malignización, que va del 1 al 16% por cada año de evolución según las diferentes estadísticas.<sup>2</sup>

Su diagnóstico clínico no siempre es sencillo. Al comienzo de su evolución puede pasar como una lesión costrosa o crítematosa que involuciona y vuelve a aparecer. Por esta razón el médico se basa más en la referencia de la evolución referida por el paciente, y ante la duda solicita o realiza una biopsia de la lesión.

Es por esto último que se enfatiza el efecto profiláctico de la TFD en la evolución de cánceres cutáneos al poder tratar con efectividad no solo lesiones premalignas como las queratosis actínicas, sino que además puede tratar también con efectividad tumores basocelulares y la enfermedad de Bowen o carcinoma espinocelular *in situ*. En estos últimos 2 casos hay que realizar biopsia de la lesión, previa y posterior, para certificar la correcta destrucción de las células cancerígenas.



### PreTDF

Dermis papilar fina (10.7)  
Capilares finos (1gr)  
Vasos aislados  
Fibras elásticas separadas (elastosis solar)

### Pos TDF

Dermis papilar engrosada (10.6)  
Capilares mayor diámetro (3 gr)  
Neoformación vascular (agrupados)  
Sustancia hialina densa, homogénea  
Aumento de fibras colágenas

**Figura 8.** Análisis histológico de biopsias pretratamiento y postratamiento (6to mes) de la región laterocervical izquierda en la paciente del efecto adverso (**Figura 7**). Se puede observar un aumento del grosor de la dermis mediado por el incremento de fibras colágenas y elásticas, disminución de la sustancia fundamental y el aumento en calibre y en cantidad de los vasos sanguíneos.

En comparación con otros sistemas de fotorejuvenecimiento -luz pulsada, láser, leds- cabe resaltar el acortamiento del tratamiento y de la cantidad de sesiones con FTF, y por lo tanto una más rápida obtención de resultados.<sup>1,4,11,14,15,17,18</sup>

También es importante aclarar que mientras en el presente trabajo la fuente lumínica utilizada fue la luz pulsada, cualquier fuente lumínica puede ser utilizada para activar el 5-ALA, como, por ejemplo, láseres, lámparas de leds, lámparas incandescentes, luz solar.

Los efectos adversos que se presentaron son los comunes a la bibliografía y todos transitorios.<sup>3,4,7</sup>

La terapia fotodinámica ya adquirió hace una década aprobación de FDA para la eliminación de lesiones precancerígenas y cancerígenas cutáneas, e incluso el tratamiento es cubierto por el sistema de salud en los Estados Unidos de Norteamérica.

Por lo tanto, independientemente del resultado obtenido y aquí documentado en imágenes y por biopsia cutánea, es interesante evaluar la posibilidad de dar a nuestros pacientes no solo un tratamiento de rejuvenecimiento facial sino una terapéutica eficaz para lesiones precancerígenas cutáneas.

Numerosa bibliografía y años de experiencia avalan los resultados obtenidos con tecnologías lumínicas no ablativas para el fotorejuvenecimiento facial y corporal.<sup>1,4,11,14,15,17,18</sup>

Se presenta el uso de una tecnología no invasiva que logra no solo el mejoramiento de los tratamientos convencionales de fotorejuvenecimiento por láser y luz pulsada sino que a la vez logra eliminar lesiones premalignas y malignas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. García Pumarino Santofimia R, Sánchez Olaso A. Láser, luz pulsada, radiofrecuencia y otras fuentes de energía: ¿Complemento ocasional a la Cirugía Plástica? *Cir Plast Iberolatinoam* Vol 34 Nº1 pp. 61-70 (Enero-Febrero-Marzo 2008).
2. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:23-24.

3. Gold MH, Goldman MP. 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy: where we have been and where we are going. *Dermatol Surg* 2004;30:1077-1084.
4. Gold NM, Kauvar A, Tabá A, Geronemus B, Ritvo E, Goldman M, Gilbert D, Richey D, et al. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. *J Drugs Dermatol* 2006;5(2):140-154.
5. Horio T, Horio O, Miyauchi-Hashimoto H, Ohnuki M, Isei T. Photodynamic therapy of sebaceous hyperplasia with topical 5-aminolaevulinic acid and slice projector. *Br J Dermatol* 2003;148:1274-1276.
6. Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A. Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical aminolaevulinic acid and incoherent light in Japanese patients. *Br J Dermatol* 2001;144:575-579.
7. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(3):389-403.
8. Kormelli T, Yamauchi PS, Lowe NJ. Topical photodynamic therapy in clinical dermatology. *Br J Dermatol* 2004;150:1061-1069.
9. Kurwa HA, Barlow RJ. The role of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:143-148.
10. Frazier CC. Photodynamic therapy in Dermatology. *International Journal of Dermatology*, Vol 35 Nro 5, May 1996.
11. 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 inmediata. *Cir Plast IberoLatinoam* Vol 36 N° 1 pp. 59-78 (Enero - Febrero - Marzo 2010).
12. Mizuki D, Kaneko T, Honada K. Successful treatment of topical photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for plane warts. *Br J Dermatol* 2003;149:1087-1088.
13. Ceburkov O, Gollnick H. Photodynamic therapy in dermatology. *Eur J Dermatol* 2000;10:568-578.
14. Ortiz Serrano C I. Terapia Fotodinámica. *Revista Asociación Colombiana de Dermatología & Cirugía Dermatológica* 2000;8(3).
15. Ottini JF. El Láser, un nuevo recurso en Cirugía Plástica. *Rev Arg de Cirugía Plástica* 1999;5(2):56-62.
16. Nootheti PK, Goldman MP. Aminolevulinic acid-photodynamic therapy for photorejuvenation. *Dermatol Clin* 2007;25:35-45.
17. Pérez Rivera F. Láser y luz pulsada. Capítulo XX. En: Gotlib N, Pérez Diamante S, Muhafra D (eds). *Dérmato Estética*. Edit. El Fénix, Argentina, 2005.
18. Pérez Rivera, F. Principios físicos de la luz pulsada. Diferencias y similitudes con el láser. *Dermaco's*. Vol 5 N° 1 (enero/marzo 2001).
19. Pollock B, Turner D, Stringer MR, Bojar RA, Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Topical aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris: a study of clinical efficacy and mechanism of action. *Br J Dermatol* 2004;151:616-622.
20. Schroeter CA, Pleunis J, van Nispen tot Panneerden C, Reineke T, Neumann HA. Photodynamic Therapy: New Treatment for Therapy-Resistant Plantar Warts. *Dermatol Surg* 2005; 31:71-75.
21. Torstedt M, Rosdahl I, Berne B, Svanberg K, Wennberg AM. A Randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix®)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venerol* 2005; 85:424-428.
22. Touma D, Yaar M, Whitehead S, Konnikov N, Gilchrist BA. A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. *Arch Dermatol* 2004;140:33-40.
23. Touma D, Gilchrist B. Topical Photodynamic Therapy: A New Tool in Cosmetic Dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 2003;22(2):124-130.
24. Touma D, Yaar M, Whitehead S, Konnikov N, Gilchrist B. A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. *Arch Dermatol* 2004;140:33-40.
25. Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A. Photodynamic therapy for acne vulgaris with topical 5-aminolevulinic acid. *Arch Dermatol* 2000;136(9):1093-1095.