

Coordinador invitado: Dr. Pablo González

Terapia fotodinámica

María Marta Rossi, Ana Itatí Minvielle y Maia Weil

1. Con respecto a la Terapia Fotodinámica (TFD) marque verdadero (V) o falso (F) según corresponda:

- a. Es un tratamiento no invasivo, que consiste en la aplicación de un medicamento fotoactivable sobre la superficie de la piel y su activación mediante una fuente de luz externa.
- b. Se caracteriza por actuar sobre los tejidos de forma no selectiva.
- c. Se basa en el revolucionario concepto de fotodinamia descrito en el año 2004.
- d. Dada su eficacia, las porfirinas son las sustancias fotosensibilizantes mejor estudiadas.
- e. En dermatología, la TFD se realiza con ácido 5-aminolevulínico (ALA) o 5-metilo aminolevulinato (MAL) tópicos.

2. En relación a los fotosensibilizantes utilizados en la TFD, marque la opción INCORRECTA:

- a. El ALA y el MAL son precursores de la protoporfirina IX.
- b. El MAL es más lipofílico que el ALA.
- c. Existen diferencias significativas en la efectividad del tratamiento del cáncer de piel no melanoma entre ALA y MAL.
- d. La microdermoabrasión, el curetaje y el uso de queratolíticos pueden facilitar la penetración del fotosensibilizante en el tejido cutáneo.
- e. El ALA en solución tópica al 20% y el MAL en crema al 160 mg/g son algunas de las formulaciones utilizadas para la TFD.

3. Con respecto a las fuentes de luz utilizadas en la TFD, marque la opción CORRECTA:

- a. Para generar el efecto terapéutico, el espectro de luz utilizado debe excluir la longitud de onda, en la cual el fotosensibilizante se encuentra mayormente activado, o en su pico de excitación
- b. Cuanto menor es la longitud de onda de la luz, mayor es su penetración en los tejidos.
- c. Las lámparas de luz no coherente azul o roja, la luz pulsada intensa (IPL) y el láser de colorante pulsado son las más utilizadas en dermatología.
- d. Las lámparas de LED utilizan longitudes de onda largas y entregan bajas dosis de luz evitando el daño térmico a los tejidos.
- e. La TFD con luz solar (daylight PDT) es un procedimiento bien estandarizado.

4. En cuanto a la técnica de la TFD, marque (V) o (F) según corresponda:

- a. Los elementos básicos son: un fotosensibilizante, una fuente de oxígeno y una fuente de luz.
- b. La principal barrera para la absorción del fotosensibilizante tópico es la capa córnea de la piel.
- c. Las zonas de la piel que han captado el fotosensibilizante fluorescen al ser iluminadas con la lámpara de Wood con un color rojo coral.
- d. Al irradiar al tejido con una luz fotoactivadora, se produce la activación del citocromo c y la generación de radicales libres de oxígeno, responsables del daño celular.
- e. Los cuidados locales luego de la TFD incluyen aplicación de fotoprotectores y antibióticos tópicos en crema para evitar la sobreinfección bacteriana.

5. Con respecto a los efectos adversos y contraindicaciones de la TFD, marque la opción CORRECTA:

- a. El efecto adverso más común y limitante es el enrojecimiento cutáneo.
- b. Se puede realizar la infiltración con lidocaína con epinefrina para disminuir el dolor y el eritema cutáneo.
- c. La irritación de la piel tratada ocurre en el 100% de los casos y es proporcional al daño actínico acumulado.
- d. La carcinogénesis, aunque infrecuente, es un riesgo potencial de la TFD.
- e. No existen contraindicaciones para la TFD.

6. En cuanto al tratamiento con TFD, marque verdadero (V) o falso (F) según corresponda:

- a. La tasa de respuesta con MAL y luz roja en las queratosis actínicas a los 3 meses es superior al 80%.
- b. Las queratosis actínicas de localización acral son las que mejor responden a la TFD.
- c. No se recomienda la TFD en la queilitis actínica debido a la lenta recuperación de la semimucosa luego de este tratamiento.
- d. Las guías Europeas de 2013 le otorgan un grado de evidencia I y recomendación A al tratamiento del carcinoma espinocelular (CEC) in situ con TFD.
- e. La tasa de respuesta del CEC invasor es superior al 70%.

7. En relación a otras indicaciones de la TFD, marque la opción INCORRECTA:

- a. La tasa de curación para el carcinoma basocelular (CBC) superficial 3 meses después de dos sesiones consecutivas de TFD es del 92 a 97%.
- b. En cuanto al CBC nodular, no hay diferencias en la tasa de recaída al año del tratamiento con TFD comparado con la cirugía convencional.
- c. No se recomienda el uso de TFD en el CBC morfeiforme.
- d. En los pacientes inmunosuprimidos por trasplante de órgano, la TFD podría disminuir la incidencia de CEC y la reaparición de queratosis actínicas.
- e. La TFD es una opción terapéutica adecuada para el tratamiento del campo de cancerización.

8. En relación a la TFD, marque la opción CORRECTA:

- a. Existen protocolos estandarizados de TFD para el tratamiento del acné.
- b. La flaccidez facial e incluso las arrugas profundas suelen mejorar tras el tratamiento con TFD.
- c. Contribuye con el rejuvenecimiento cutáneo al aumentar el colágeno de la piel y disminuir a las células displásicas.
- d. No hay experiencia de esta terapia para el tratamiento de las verrugas.
- e. La eficacia en la cicatrización de úlceras crónicas de las piernas ha sido estudiada y establecida apropiadamente.

► RESPUESTAS

1. Respuesta correcta: a) V, b) F, c) F, d) V, e) V.

La **Terapia fotodinámica tópica es un tratamiento no invasivo, que consiste en la aplicación de un medicamento fotoactivable sobre la superficie de la piel y su activación mediante una fuente de luz externa**, que en presencia de oxígeno **genera destrucción selectiva** de células y/o tejidos alterados respetando las estructuras biológicas morfológicas y funcionalmente conservadas¹.

La terapia fotodinámica **está incluida dentro de la fotoquimioterapia**, cuyo principio es combinar sustancias químicas y la luz para tratar diversas patologías de la piel. En el año 1904, en Munich Alemania, Von Tappeiner, director del instituto de Farmacología, introdujo el término fotodinamia, cuando describió las reacciones químicas producidas tras la aplicación de algunas sustancias sensibilizantes y fuentes de luz, en presencia de oxígeno. Junto con Jodblauer, fueron los primeros en aplicar la TFD para el tratamiento del cáncer de piel. Al inicio se usaba la eosina como sustancia fotosensibilizante, y la irradiación empleada era una fuente de luz blanca. En los años posteriores, se estudiaron diversas sustancias fotosensibilizantes con el fin de optimizar y estandarizar el tratamiento. Las **porfirinas, fueron las mejor estudiadas, dada su eficacia**. En 1911, se realizaron los primeros experimentos con hematoporfirinas. Posteriormente, en 1924, Policard, descubrió su uso para el diagnóstico de tumores, observando fluorescencia rojo brillante en los tejidos tumorales cuando eran iluminados con luz ultravioleta. En 1942, Auler y Banzer evidenciaron necrosis en los tejidos tumorales, por acción fotodinámica de la hematoporfirina. A principios de los 60, en la Clínica Mayo, Lipson y Schwartz demostraron la acumulación preferencial en los tejidos tumorales. Lipson introdujo un derivado de la hematoporfirina, útil para la identificación y localización de carcinomas humanos.

Desde los años 80, las porfirinas se mantuvieron como los fotosensibilizadores más importantes en TFD, siendo el porfímero de sodio el primer fotosensibilizador que obtuvo el permiso gubernamental para su uso en TFD sistémica².

Dado que la acumulación de estos fotosensibilizantes en la piel produce una fotosensibilidad duradera, se desarrollaron formulaciones tópicas de fotosensibilizantes para realizar TFD en patologías cutáneas.

En la actualidad, la **TFD en dermatología se realiza utilizando ácido 5-aminolevulínico (ALA) o 5-metiloaminolevulinato (MAL) tópicos**.

2. Respuesta correcta: c).

El **ALA y el MAL** no son verdaderos compuestos fotoactivos. **Son precursores de la protoporfirina IX (PpIX)**, el verdadero fotosensibilizante, que se sintetiza a nivel intracelular. La conversión de ALA y MAL en protoporfirina IX, se lleva a cabo a nivel mitocondrial, mediante la vía de síntesis del hemo. Estos derivados se acumulan en mitocondrias, lisosomas, la envoltura nuclear y la membrana citoplasmática. Potencialmente, todas las células son capaces de metabolizar estos precursores en porfirinas

fotoactivas, pero la concentración varía en los diferentes tejidos y tipos celulares.

La concentración de ALA o MAL en las células blanco de la piel, depende de la capacidad de estos precursores para atravesar la capa córnea, llegar a la profundidad requerida y de la extensión de las lesiones a tratar. El ALA es poco soluble en lípidos, por lo que su utilidad para atravesar la piel y las membranas celulares, es limitada. Este es el motivo por el cual se utiliza para tratar lesiones superficiales⁵. El MAL es un éster metílico del ALA, **es más lipofílico** y posee mayor especificidad por las células neoplásicas que el ALA^{3,4}. Sin embargo, **no existen diferencias significativas en estudios que comparan la efectividad del tratamiento para cáncer de piel no melanoma**, entre estos dos compuestos^{6,7}. El tiempo de contacto de los fotosensibilizantes con la piel es variable. Los tiempos de contacto propuestos convencionalmente son prolongados (entre 14 a 18 horas). Actualmente, se proponen tiempos de contacto más cortos, entre 20 minutos a 3 horas, dependiendo del fotosensibilizante y la patología a tratar⁸.

Algunos trabajos sugieren que procedimientos **como la microdermoabrasión, el curetaje, los preparados queratolíticos, ablación con láser y la limpieza firme con acetona inmediatamente antes de la aplicación del fotosensibilizante podrían ser útiles para facilitar la penetración de los precursores** y así, alcanzar la profundidad necesaria para optimizar la efectividad de la TFD⁹⁻¹¹. El aumento de la temperatura local es otro factor que afecta la eficacia, ya que facilita la conversión de las prodrogas en protoporfirina IX¹. Existen otras técnicas dirigidas a modificar la estructura lipídica intercelular del estrato córneo (por ejemplo: el uso de dimetil-sulfóxido, ácido glicólico, iontoforésis) o dirigidas a aumentar la formación de PpIX utilizando sustancias que interfieran con la biosíntesis del grupo hemo (por ejemplo: desferrioxamina), cuya seguridad y eficacia no han sido probadas en estudios randomizados hasta la fecha⁹.

Existen distintas formulaciones de ALA y MAL. **El ALA se utiliza en forma de solución tópica al 20% y el MAL en forma de crema con una concentración de 160 mg/g**. Recientemente se han incorporado otras presentaciones del ALA: la nanoemulsión, o composición nanocoloidal, que tendría mayor penetración tisular y los parches autoadhesivos, que permitirían al paciente iniciar el tratamiento desde su domicilio^{12,13}.

3. Respuesta correcta: c).

Para generar un efecto terapéutico, **el espectro de luz utilizado debe incluir la longitud de onda en la que el fotosensibilizante se encuentre mayormente activado** (el pico de excitación). La protoporfirina IX presenta 2 picos de excitación: uno entre 404 y 420 nm y otro de 635 nm, que coinciden con la luz azul y roja respectivamente. **La profundidad que alcanza la luz en la piel es mayor cuando se utilizan longitudes de onda más altas**. La luz azul tiene una óptima absorción por la protoporfirina IX. La luz roja alcanza mayor profundidad, pero su absorción es más pobre. Estas consideraciones deben contemplarse

en el momento de elegir la fuente de luz para las distintas indicaciones de terapia fotodinámica. Por estas razones, las lesiones más profundas o de mayor espesor deberían ser tratadas con luz roja¹.

Algunos ensayos clínicos demostraron que las fuentes de luz continua son más efectivas que las fuentes de luz pulsada¹⁴. También se ha planteado la utilidad de realizar un tratamiento fraccionado al interrumpir la iluminación para permitir la re oxigenación del tejido y lograr la máxima fotoactivación del fotosensibilizante¹⁵. Las fuentes de luz blanca, la luz emisora de diodos (LED), e incluso la luz solar han demostrado ser efectivas en el tratamiento de las queratosis actínicas.

Las fuentes de luz más utilizadas en dermatología son las lámparas de luz no coherente azul o roja, la luz pulsada intensa (IPL) y el láser de colorante pulsado. Las fuentes de luz no coherente son más económicas que los láseres y permiten tratar regiones más extensas que estos últimos. **Las lámparas de LED** se encuentran entre las más utilizadas, ya que **utilizan longitudes de onda acotadas, entregan altas dosis de luz** en poco tiempo e iluminan áreas extensas, **evitando el daño térmico a los tejidos**¹.

Los protocolos utilizados para el tratamiento con luz solar **para TFD (daylight PDT)**, ofrecen una eficacia similar a la de las luces de LED para el tratamiento de las queratosis actínicas. Esto podría representar una ventaja terapéutica, ya que es de fácil acceso, no requiere de tiempo para someterse al tratamiento y se reportó mejor tolerancia, con menor dolor local¹⁶. Sin embargo, aún **faltan parámetros estandarizados** que contemplen las condiciones climáticas de cada región geográfica, la época del año y el uso de fotoprotección adecuada^{17,18}.

4. Respuesta correcta: a) V, b) V, c) V, d) V, e) F.

La TFD consiste en la aplicación de un agente fotosensibilizante que se acumula selectivamente en los tejidos y que, activado mediante una fuente de luz y en presencia de oxígeno, genera radicales libres que conducen a la muerte celular o alteración de funciones celulares¹⁹.

Los componentes básicos para la TFD son un fotosensibilizante exógeno (ALA en solución al 20% o MAL en crema), una fuente de luz fotoactivadora, el oxígeno y una célula diana.

El fotosensibilizante tópico difunde a través de la capa córnea de las células epiteliales de tejidos diana. Tanto el ALA como el MAL se convierten en protoporfirina IX (PpIX) dentro de las mitocondrias como parte del ciclo del grupo hemo, que luego difunde hacia otras estructuras celulares, y hacia los vasos sanguíneos para su eliminación. Las porfirinas se acumulan principalmente en las glándulas sebáceas y en la epidermis, preferentemente en las células displásicas y en el tejido hiperproliferativo. Se desconocen aún los mecanismos involucrados en la selectividad de la TFD para actuar específicamente sobre las células o tejidos alterados, respetando las estructuras con morfología y función conservadas²⁰.

La tasa de respuesta a la TFD varía ampliamente entre los pacientes. La absorción limitada de los fotosensibili-

zantes puede en parte contribuir a esta diferencia. Dado que **la principal barrera para la absorción de los fotosensibilizantes es el estrato córneo**²⁰, las distintas técnicas dirigidas a disminuir el grosor o eliminarla, mencionadas anteriormente, permiten mejorar la penetración del fotosensibilizante y la efectividad de la TFD.

Una vez que la piel ha sido preparada, se aplica la solución de ALA (preparada en el momento) o el MAL en crema sobre la lesión o el área de piel a tratar. La solución de ALA se seca rápidamente; el MAL en crema debe cubrirse con una membrana oclusiva y cubrirse de la luz visible durante todo el tiempo de incubación. El tiempo de contacto del fotosensibilizante es variable; desde 30 minutos para los casos de fotorrejuvenecimiento y acné hasta 3 horas para los carcinomas basocelulares y espinocelulares¹. Una vez cumplido dicho tiempo, se limpia el producto de la piel con solución salina. Si se ilumina la zona **con una lámpara de Wood, las zonas de piel que han captado el fotosensibilizante (altas concentraciones de PpIX) fluorescen con un color rojo coral característico.** Este proceso denominado "diagnóstico fotodinámico", permite confirmar la presencia y estimar el área de la lesión y predecir tanto una buena reacción fotodinámica como la necesidad de anestesia (mayor intensidad de fluorescencia predice mayor dolor)¹. Algunos autores proponen el diagnóstico fotodinámico para delimitar la lesión y realizar su extirpación quirúrgica en lugar de tratarla con TFD. Sin embargo, la utilidad de este método como complemento de la cirugía no ha sido avalada²¹.

Después de un tiempo suficiente para que el fotosensibilizante se distribuya, se irradia el tejido blanco con una luz fotoactivadora cuya longitud de onda debe corresponder a los picos de excitación del fotosensibilizante para generar un efecto terapéutico. **Se provoca así la liberación del citocromo c desde las mitocondrias, la activación de endonucleasas y la formación de radicales libres de oxígeno.** Como resultado las membranas plasmáticas y nucleares celulares pierden su integridad y el daño de las células endoteliales conduce a la formación de trombos intraluminales con interrupción del flujo sanguíneo al tejido diana. Tanto la apoptosis como la necrosis isquémica contribuyen al daño irreversible y a la muerte celular del tejido blanco.

Los cuidados locales luego de la realización de la TFD incluyen la aplicación de emolientes y la fotoprotección del tejido afectado. Debido a la baja frecuencia de complicaciones infecciosas **no es necesario el uso de antibióticos tópicos.**

5. Respuesta correcta: c).

El procedimiento de TFD puede ser muy doloroso, especialmente en los casos de lesiones extensas, múltiples, campos de cancerización y en localizaciones especialmente sensibles como los labios o el cuero cabelludo¹. **El efecto adverso más común y limitante de la TFD es el ardor o dolor punzante,** que ocurre durante la exposición a la luz, y puede continuar post-exposición en una minoría. El dolor se limita a la zona iluminada y puede reflejar la

estimulación nerviosa y/o daño a los tejidos por los radicales libres de oxígeno, posiblemente agravada por hipertermia²². Están descritos cuadros de hipertensión arterial aguda y crisis hipertensivas en pacientes con queratosis actínicas en cara y cuero cabelludo tratados con TFD²³.

En el caso de lesiones únicas o aisladas, **puede realizarse la infiltración con lidocaína sin epinefrina** para evitar el efecto vasoconstrictor de la misma, que impide que se produzca la oxigenación continua de la lesión durante la iluminación (necesaria para que se produzca la reacción apropiada para la destrucción tisular). No se recomienda el uso de cremas anestésicas por su falta de eficacia. En el caso de zonas extensas, pueden utilizarse dispositivos que aplican aire frío con la superficie de la piel humedecida y compresas húmedas y frías, emolientes y/o antiinflamatorios no esteroides (AINEs) los primeros 2 días luego del procedimiento¹.

Además del dolor, dentro de las reacciones adversas agudas se encuentran el eritema y la inflamación de la piel tratada, seguidas en ocasiones de la formación de erosiones y costras, que resuelven completamente a las 2 semanas (en algunos pacientes tarda hasta 6 semanas)²². **La irritación de la piel tratada ocurre en todos los casos**, forma parte del proceso normal de la TFD **y es proporcional al daño actínico acumulado**. Una reacción frecuente es la aparición de pequeñas pústulas en la piel tratada¹.

Entre las reacciones adversas crónicas encontramos a las cicatrices y las discromías postinflamatorias. La incidencia de cicatrices secundarias a la TFD es muy baja. La hipopigmentación o hiperpigmentación postinflamatoria pueden ocurrir después de la TFD, pero son infrecuentes¹. En comparación con los tratamientos que utilizan luz ultravioleta (LUV), la TFD no induce modificaciones del ADN ni altera la vía del p53, dado que los radicales libres de oxígeno tiene efectos en las cercanías del sitio de generación de los mismos (es decir, en las mitocondrias celulares y no en el núcleo)²². Por lo tanto **la carcinogénesis asociada a la TFD es casi nula**. Está descrita también la alopecia transitoria como potencial efecto adverso a la TFD, secundaria a la sensibilización de las células de la unidad pilosebácea²⁴.

Entre las contraindicaciones de la TFD se incluyen: antecedentes de porfiria y alergia a algún componente del fotosensibilizante. Algunos autores incluyen al lupus eritematoso sistémico y otras dermatosis fotosensibles; sin embargo, no aclaran las casusas exactas por las cuales la TFD estaría contraindicada en estos pacientes²⁰.

6. Respuesta correcta: a) V, b) F, c) F, d) V, e) F.

Con respecto a las aplicaciones de la TFD en dermatología se destaca el tratamiento de tumores de piel no melanoma, queratosis actínicas y el tratamiento del campo de cancerización. En pacientes seleccionados adecuadamente se pueden obtener importantes beneficios con resultados cosméticos favorables en comparación con otros tratamientos tópicos o quirúrgicos.

Con respecto a las **queratosis actínicas**, se ha estudiado el tratamiento con TFD en múltiples estudios clí-

nicos randomizados y controlados. Las guías Europeas para terapia fotodinámica tópica publicadas en 2013²², otorgan el máximo grado de evidencia (I) y recomendación (A) a esta indicación. Las queratosis actínicas no hipertróficas (finas y moderadas) localizadas en rostro y cuero cabelludo, responden adecuadamente al tratamiento con terapia fotodinámica. La tasa de respuesta con ALA y luz azul es del 89-92% a los 3 meses, y del 78% luego de 1 año con dos tratamientos²⁵. También el uso de MAL y luz roja ofrece una alta tasa de respuesta, incluso superior a la crioterapia (**87% vs 76%**)²⁶. Una de las ventajas principales de la TFD sobre la crioterapia es el buen resultado estético. A diferencia de la criocirugía, las secuelas hipopigmentadas por TFD son muy infrecuentes. **El tratamiento de las queratosis actínicas acrales con TFD es menos efectivo** que en rostro y cuero cabelludo, con una disminución de la eficacia al 10%. Probablemente esto se debe a la mayor frecuencia de queratosis actínicas de tipo hipertróficas en las regiones acrales.

La **queilitis actínica** es otra indicación donde la TFD tiene un rol importante como **terapia efectiva, de rápida recuperación y con buenos resultados estéticos**, en comparación con otras opciones terapéuticas como ber-mellectomía, el imiquimod, el 5-fluorouracilo o la criocirugía²⁷. En un estudio del 2011²⁸, se evidenció mayor beneficio aún con el uso combinado de MAL- TFD seguido de imiquimod 5% tres veces por semana un mes, con tasas de respuestas de más del 70% a los 12 meses.

En relación al **carcinoma espinocelular in situ** (enfermedad de Bowen), **las guías europeas²² para la terapia fotodinámica tópica les asignan un grado de evidencia (I) y recomendación (A)**. Según los diferentes estudios, alcanza una tasa de curación de más del 70% luego de los 24 meses de seguimiento²⁹. Estos resultados son superiores al 5-Fluorouracilo, imiquimod y crioterapia y, en términos cosméticos, son superiores a los de la crioterapia y a la cirugía convencional.

La TFD tópica es especialmente efectiva en lesiones de difícil tratamiento con cirugía, como por ejemplo lesiones grandes (de más de 3 cm de diámetro), localizaciones especiales (pene, subungueal, aréola), riesgo de cicatrización queloidea (hombros, tórax anterior) o de difícil cicatrización (piernas, epidermolisis ampollar, radiodermatitis crónica)³⁰⁻³².

Los protocolos de TFD recomendados suelen ser de 2 tratamientos consecutivos, y en aquellos casos en los que se considere necesario, podrían repetirse más tratamientos hasta alcanzar la curación. La ausencia de fluorescencia con luz de Wood después de la incubación con ALA o MAL e inmediatamente después de la iluminación, es un indicador de buena respuesta a los tratamientos previos o de la eliminación completa de la lesión al realizarse la biopsia inicial.

Debido a **la baja tasa de respuesta del carcinoma espinocelular invasor al tratamiento con TFD (menor al 60%)³³** y al potencial de producir metástasis a distancia que tienen estos tumores, no se recomienda este tratamiento para el carcinoma espinocelular invasor.

7. Respuesta correcta: b).

Actualmente, la TFD con MAL y luz roja es considerada una de las terapias estándar del **carcinoma basocelular (CBC)**. Si bien la tasa de curaciones es inferior a la de la cirugía convencional, la TFD ofrece las ventajas de ser un procedimiento no invasivo que puede realizarse en lesiones y pacientes seleccionados que no son buenos candidatos para la cirugía debido a su condición clínica (anticoagulación, marcapasos, dificultad para tolerar anestesia general), tamaño de lesión, lesiones múltiples, localización especial de las lesiones (difícil acceso o secuela funcional y/o estética desfavorable con cirugía), riesgo de cicatrización queloide o dificultad para lograr márgenes quirúrgicos libres (campo de cancerización)³⁴. Las guías europeas para TFD tópica le asignan un grado de evidencia (I) y recomendación (A) al tratamiento de CBC superficial y CBC nodular²².

Las tasas de curación reportadas para CBC superficial son 92 a 97% a los tres meses del tratamiento completo de dos sesiones consecutivas, con una tasa de recurrencia luego de 1 año del 9%³⁵ y luego de 5 años del 22% de los pacientes que originariamente respondieron al tratamiento³⁶.

En el tratamiento del **CBC nodular** se ha comparado a la TFD con la criocirugía y con la cirugía convencional, tanto en los resultados de curación como cosméticos. El tratamiento con TFD con MAL ofrece 97% de curación a los 3 meses y 76% a los 5 años; comparada con la criocirugía (95% a los 3 meses y 76% a los 5 años), la TFD **tiene tasas de curación equivalentes, pero los tiempos de recuperación y el resultado cosmético final es significativamente superior para la TFD**³⁶.

Cuando se compara la TFD con MAL con la cirugía convencional en el tratamiento del **CBC superficial**, la TFD con MAL fue efectiva en el 92% de los casos inicialmente (cirugía 99%) y las recaídas luego de un año fueron del 9% (cirugía 0%). En los CBC nodulares la TFD con MAL fue efectiva en 91% de los casos inicialmente (cirugía 98%) y las recurrencias luego de 5 años fueron del 14% (cirugía 4%)³⁵.

En un estudio multicéntrico, randomizado de 2013 se evaluó la eficacia de la TFD con MAL (dos sesiones con un intervalo de una semana) comparada con imiquimod 5% (IMQ) crema (una vez por día, 6 veces por semana durante 6 semanas) o 5 fluorouracilo 5% (5FU) crema (2 veces por día durante 4 semanas) en 601 pacientes con CBC superficial. La proporción de pacientes libres de tumor a los 3 y 12 meses de seguimiento fue de 72,8% para la TFD, de 83,4% para el IQM y de 80,1% para el 5FU³⁶.

La terapia con MAL-TFD no perjudica la eficacia de otra modalidad terapéutica que pueda requerirse en el caso de una respuesta parcial o nula con TFD. Incluso puede ser beneficiosa en caso de respuesta parcial ya que lesiones de menor tamaño permiten realizar una cirugía menos extensa.

La TFD tópica es una buena alternativa terapéutica para el CBC superficial. Para el CBC nodular de bajo riesgo, es de segunda opción comparada con la cirugía. **No se recomienda su utilización para tratar CBC nodulares voluminosos o profundos, ni en el CBC morfeiforme**. Todos los pacientes que sean tratados por CBC con

TFD deben realizar un seguimiento periódico durante los siguientes años.

En los **trasplantados de órganos**, la inmunosupresión es el factor determinante de la mayor predisposición a desarrollar distintas formas de cáncer de piel, principalmente queratosis actínicas y carcinomas espinocelulares. Se comparó la respuesta al tratamiento con TFD con ALA comparando un grupo de trasplantados con una población inmunocompetente. Las tasas de respuesta en las primeras 4 semanas fueron equiparables (86% vs 94% respectivamente). Sin embargo, a las 48 semanas las tasas de respuesta eran diferentes (48% vs 72%). Se propone que la alteración de los mecanismos inmunológicos involucrados en la TFD sería responsable de la disminución de la eficacia de la TFD en inmunodeprimidos³⁷.

De todas formas, los pacientes inmunosuprimidos se beneficiarían del tratamiento ya que pueden tratar áreas extensas de la piel y repetir el tratamiento, disminuyendo las células displásicas y el consiguiente riesgo de desarrollar carcinomas espinocelulares³⁸. Se han realizado varios ensayos clínicos con ALA y MAL en los que se ha demostrado una disminución en la incidencia de carcinomas espinocelulares y reparación de queratosis actínicas después del tratamiento con TFD en trasplantados^{39,40}.

Se define al **campo de cancerización** como una zona con severo daño solar que tiene múltiples queratosis actínicas, células displásicas, carcinomas espinocelulares y basocelulares clínicamente evidentes y subclínicos. En aquellos pacientes con diagnóstico de campo de cancerización, **la TFD es una opción terapéutica adecuada**. Además se ha propuesto como una alternativa de prevención secundaria ya que podría reducir el desarrollo de nuevas lesiones malignas en inmunocompetentes⁴¹. Uno de los esquemas terapéuticos incluye una serie de tratamientos iniciales y la repetición periódica de TFD cada 3 meses. La combinación de TFD con 5-fluorouracilo, imiquimod es otra opción que se ha propuesto⁴².

El tratamiento de pacientes con linfoma T cutáneo con TFD ha sido reportado en casos aislados y series de pocos pacientes. Los esquemas de tratamiento no han sido estandarizados y en general están dirigidos al tratamiento de lesiones únicas, circunscriptas de micosis fungoides en estadios tempranos, mediante serie repetidas de tratamientos consecutivos con ALA y MAL⁴³.

8. Respuesta correcta: c).

El tratamiento del **acné** mediante la exposición a distintas fuentes de luz ha sido estudiado desde hace décadas. Si bien originariamente se pensaba que la radiación UV era responsable de la mejoría del acné luego de la exposición solar, actualmente se cree que es la luz visible la responsable de la mejoría de las lesiones de acné.

El *Propionibacterium acnes*, microorganismo relacionado con el acné, es responsable en parte de la producción de coproporfirina III, una porfirina endógena que se fotoactiva con la luz de la longitud de onda de color azul y UVA. Esto explicaría en parte el efecto terapéutico de la luz azul aplicada sin fotosensibilizantes en el tratamiento del acné.

La utilidad de la TFD en el tratamiento del acné tiene fundamentos en la capacidad que tienen las glándulas sebáceas para producir altas concentraciones de PpIX, cuando se aplica ALA o MAL sobre la piel. La fotoactivación de la PpIX determina una inactivación e incluso destrucción de las glándulas sebáceas, dependiendo del tiempo de incubación del fotosensibilizante y de la dosis de luz administrada. Las lesiones de acné mejorarían por el efecto directo sobre las glándulas sebáceas, la queratinización, la obstrucción folicular y diferentes cambios inmunológicos⁴⁴.

Los estudios publicados utilizan protocolos de tratamiento diferentes y **no se ha alcanzado un consenso para estandarizar los parámetros de tratamiento**. Sin embargo, la repetición de tratamientos, los tiempos de incubación prolongados y las altas dosis de luz estarían relacionados con la mayor eficacia y períodos de remisión más prolongados, así como con la mayor severidad y duración de los efectos adversos⁴⁵.

El dolor, edema, aparición de pústulas, riesgo de hiperpigmentación postinflamatoria, necesidad de repetir el tratamiento y el costo son los principales obstáculos para el uso sistemático de la TFD en el tratamiento del acné.

El tratamiento de **rejuvenecimiento cutáneo** con TFD está enfocado a la reversión parcial del daño actínico⁴⁶. La mejoría se relaciona con la disminución del número de queratosis actínicas, la atenuación del eritema y los cambios en la textura de la piel. Algunas arrugas finas y pliegues pueden mostrar atenuación después del tratamiento, **pero no tiene una acción específica sobre la flacidez y las arrugas profundas. El aumento del colágeno y la disminución de las células displásicas tendrían un rol importante en la mejoría estética de la TFD**⁴⁷.

Se ha usado ALA y MAL con tiempos de contacto variable de 0,5 a 3 horas y buenos resultados. Las fuentes de luz más utilizadas son la IPL, el láser de colorante pulsado y las lámparas de LED de luz azul y roja. También se han combinado distintas fuentes de luz en la misma sesión de tratamiento. Es importante destacar que muchos de los cambios estéticos atribuidos a la TFD (como la disminución de la pigmentación melánica y las telangiectasias), podrían corresponder al efecto de la IPL o el láser de colorante pulsado, independientemente del uso o no de sustancias fotosensibilizantes.

El tratamiento del fotorrejuvenecimiento con TFD es especialmente útil en pacientes con severo daño solar. El procedimiento puede ser doloroso y la piel suele presentar edema, eritema, pústulas y costras. La recuperación total suele tardar aproximadamente 14 días.

Otras indicaciones de la TFD propuestas incluyen las **verrugas virales** recalcitrantes en palmas y plantas. Distintos reportes y serie de casos muestran **tasas de respuestas del 56 y 100%**, superiores al placebo⁴⁸. Aunque resulta difícil comparar los resultados y valorar la reproducibilidad debido a que las técnicas aplicadas son diferentes entre los distintos estudios. También ha sido reportada la aplicación de TFD en las **verrugas genitales** como tratamiento único o combinado con otras técnicas como láser de CO₂, aunque tampoco existe un protocolo estandarizado.

Con respecto al uso de la TFD en la leishmaniasis cutánea, se han publicado series de casos que muestran tasas de curación del 94 al 100% de los casos tratados⁴⁹. Sin embargo, dado que aproximadamente el 50% de los casos resuelven espontáneamente dentro de los 3 meses desde su aparición, resulta difícil evaluar la verdadera eficacia de la TFD en esta patología.

Recientemente en un estudio prospectivo doble ciego controlado con placebo, S. Morley y col.⁵⁰ evaluaron la actividad antimicrobiana de la TFD en **úlceras crónicas de piernas** infectadas con gérmenes gram positivos y/o negativos. Si bien comprueban una reducción significativa de la carga bacteriana, dolor leve o ausente, y una tendencia a una cicatrización más rápida, **más estudios con mayor número de pacientes son necesarios** para confirmar estos hallazgos.

En resumen, las indicaciones principales de la TFD son, principalmente, las queratosis actínicas, el CEC in situ, el CBC superficial y nodular no profundos, con una tasa de eficacia alta, superior o igual a otras técnicas no quirúrgicas y con resultados estéticos superiores. También es muy útil en el tratamiento del campo de cancerización.

Otras indicaciones como el tratamiento del acné, verrugas virales o fotorrejuvenecimiento han sido ensayadas con éxito, si bien los resultados no son uniformemente reproducibles y no se han establecido protocolos estandarizados de tratamiento.

CONCLUSIONES

- La TFD tópica es un tratamiento no invasivo que utiliza un medicamento fotoactivable sobre la piel, activada por una fuente de luz externa que en presencia de oxígeno genera destrucción selectiva de células y/o tejidos alterados.
- Los fotosensibilizantes tópicos usados en dermatología son el ácido 5-aminolevulínico (ALA) o 5-metilo aminolevulinato (MAL).
- Las fuentes de luz más utilizadas son las lámparas de luz no coherente azul y roja, IPL y el láser de colorante pulsado.
- Los efectos adversos más comunes son el ardor durante la exposición de la luz y el eritema que resuelve dentro de las 2 semanas. Otros menos frecuentes son erosiones, costras, pústulas, crisis hipertensivas, hipo-hiperpigmentación postinflamatoria.
- Las indicaciones principales de la TFD son las queratosis actínicas, el carcinoma espinocelular in situ, el carcinoma basocelular superficial y nodular no profundo, el campo de cancerización. Otras aplicaciones posibles son el acné y el fotorrejuvenecimiento, entre otros.

▶ BIBLIOGRAFÍA

- González, P.: Terapia Fotodinámica en neoplasias no melanoma: indicaciones limitaciones y contraindicaciones. XX CILAD, Rio de Janeiro, 15-18 de noviembre de 2014.
- Allevato, M.A.J.: Terapia fotodinámica. **Act Terap Dermatol** 2006; 29: 302-311.
- Kennedy, J.C.; Pottier, R.H.; Pross, D.C.: Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. **J Photochem Photobiol B** 1990; 6: 143-148.
- Stapleton, M.; Rodees, L.E.: Photosensitizers for photodynamic therapy of cutaneous diseases. **J Dermatol Treat** 2003; 14: 107-112.
- Di Venosa, G.; Hermida, L.; Battle, A.; Fukuda, H.; Defain, M.V.; Mamone, L.; Rodríguez, L.; MacRobert, A.; Casas, A.: Characterisation of liposomes containing aminolevulinic acid and derived esters. **J Photochem Photobiol B** 2008; 92: 1-9.
- Kuijpers, D.I.; Thissen, M.R.; Thissen, C.A.; Neumann, M.H.: Similar effectiveness of methyl aminolevulinate and 5-aminolevulinate in topical photodynamic therapy for nodular basal cell carcinoma. **J Drugs Dermatol** 2006; 5: 642-645.
- Botto, N.; Rogers, G.: Nontraditional management of basal cell carcinoma. **J Drugs Dermatol** 2013; 12: 525-532.
- Warren, C.B.; Lohser, S.; Wene, L.C.; Pogue, B.W.; Bailin, P.L.; Maytin, E.V.: Noninvasive fluorescence monitoring of protoporphyrin IX production and clinical outcomes in actinic keratoses following short-contact application of 5-aminolevulinate. **J Biomed Opt** 2010; 15: 051607.
- Gerritsen, M.J.P.; Smits, T.; Kleinpenning, M.M.; van de Kerkhof, P.C.M.; van Erp, P.E.J.: Pretreatment to enhance protoporphyrin IX accumulation in photodynamic therapy. **Dermatology** 2009; 218: 193-202.
- Braathén, L.R.; Paredes, B.E.; Saksela, O.; Fritsch, C.; Gardlo, K.; Morken, T.; Frølich, K.W.; Warloe, T.; Soler, A.M.; Ros, A.M.: Short incubation with methyl aminolevulinate for photodynamic therapy of actinic keratoses. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2009; 23: 550-555.
- Moseley, H.; Brancalion, L.; Lesar, A.E.; Ferguson, J.; Ibbotson, S.H.: Does surface preparation alter ALA uptake in superficial non-melanoma skin cancer in vivo? **Photodermatol Photoimmunol Photomed** 2008; 24: 72-75.
- Dirschka, T.; Radny, P.; Dominicus, R.; Mensing, H.; Brüning, H.; Jenne, L.; Karl, L.; Sebastian, M.; Oster-Schmidt, C.; Klövekorn, W.; Reinhold, U.; Tanner, M.; Gröne, D.; Deichmann, M.; Simon, M.; Hübinger, F.; Hofbauer, G.; Krähn-Senftleben, G.; Borrosch, F.; Reich, K.; Berking, C.; Wolf, P.; Lehmann, P.; Moers-Carpi, M.; Höningmann, H.; Wernicke-Panten, K.; Hahn, S.; Pabst, G.; Voss, D.; Foguet, M.; Schmitz, B.; Lübbert, H.; Szeimies, R.M.: Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolevulinate for the treatment of actinic keratosis. **Br J Dermatol** 2013; 168: 825-836.
- Hauschild, A.; Stockfleth, E.; Popp, G.; Borrosch, F.; Brüning, H.; Dominicus, R.; Mensing, H.; Reinhold, U.; Reich, K.; Moor, A.C.; Stocker, M.; Ortland, C.; Brunnert, M.; Szeimies, R.M.: Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase III studies. **Br J Dermatol** 2009; 160: 1066-1074.
- Hashmi, J.T.; Huang, Y.Y.; Sharma, S.K.; Kurup, D.B.; De Taboada, L.; Carroll, J.D.; Hamblin, M.R.: Effect of pulsing in low-level light therapy. **Lasers Surg Med** 2010; 42: 450-466.
- Roozeboom, M.H.; Aardoom, M.A.; Nelemans, P.J.; Thissen, M.R.; Kellens-Smeets, N.W.; Kuijpers, D.I.; Mosterd, K.: Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. **J Am Acad Dermatol**. 2013; 69: 280-287.
- Wiegell, S.R.; Wulf, H.C.; Szeimies, R.M.; Basset-Seguín, N.; Bissonnette, R.; Gerritsen, M.J.; Gilaberte, Y.; Calzavara-Pinton, P.; Morton, C.A.; Sidoroff, A.; Braathén, L.R.: Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2012; 26: 673-679.
- Moloney, F.J.; Collins, P.: Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolevulinic acid methylester with topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. **Br J Dermatol** 2007; 157: 87-91.
- Angell-Petersen, E.; Sørensen, R.; Warloe, T.; Soler, A.M.; Moan, J.; Peng, Q.; Giercksky, K.E.: Porphyrin formation in actinic keratosis and basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinate. **J Invest Dermatol** 2006; 126: 265-271.
- Bologna
- Wan, M.T.; Lin, J.Y.: Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. **Clin Cosmet Investig Dermatol** 2014; 7: 145-163.
- Lee, C.Y.; Kim, K.H.; Kim, Y.H.: The efficacy of photodynamic diagnosis in defining the lateral border between a tumor and a tumor-free area during Mohs micrographic surgery. **Dermatol Surg** 2010; 36:1704-1710.
- Morton, C.A.; Szeimies, R.M.; Sidoroff, A.; Braathén, L.R.: European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2013; 27: 536-544.
- Borroni, R.G.; Carugno, A.; Rivetti, N.; Arbustini, E.; Brazzelli, V.: Risk of acute postoperative hypertension after topical photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. **Photodermatol Photoimmunol Photomed** 2013; 29: 73-77.
- Babilas, P.; Landthaler, M.; Szeimies, R.M.: Photodynamic therapy in dermatology. **Eur J Dermatol** 2006; 16: 340-348.
- Piacquadio, D.J.; Chen, D.M.; Farber, H.F.; Fowler, J.F., Jr.; Glazer, S.D.; Goodman, J.J.; Hruza, L.L.; Jeffes, E.W.; Ling, M.R.; Phillips, T.J.; Rallis, T.M.; Scher, R.K.; Taylor, C.R.; Weinstein, G.D.: Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded phase 3 multicenter trial. **Arch Dermatol** 2004; 141: 41-46.
- Morton, C.; Campbell, S.; Gupta, G.; Keohane, S.; Lear, J.; Zaki, I.; Walton, S.; Kerrouche, N.; Thomas, G.; Soto, P.: Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre randomized controlled study. **Br J Dermatol** 2006; 155: 1029-1036.
- Sotiriou, E.; Apalla, Z.; Chovarda, E.; Panagiotidou, D.; Ioannides, D.: Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in actinic cheilitis: an 18-month clinical and histological follow-up. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2010; 24: 916-920.
- Sotiriou, E.; Lallas, A.; Goussi, C.; Apalla, Z.; Trigoni, A.; Chovarda, E.; Ioannides, D.: Sequential use of photodynamic therapy and imiquimod 5% cream for the treatment of actinic cheilitis: a 12 month follow-up study. **Br J Dermatol** 2011; 165: 888-892.
- Calzavara-Pinton, P.; Venturini, M.; Sala, R.; Capezzer, R.; Parrinello, G.; Specchia, C.; Zane, C.: Methylaminolevulinate-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma. **Br J Dermatol** 2009; 159: 137-144.
- Morton, C.A.; McKenna, K.E.; Rhodes, L.E.: Guidelines for topical photodynamic therapy: update. **Br J Dermatol** 2008; 159: 1245-1266.
- Lopez, N.; Meyer-Gonzalez, T.; Herrera-Acosta, E.; Bosch, R.; Castillo, R.; Herrera, E.: Photodynamic therapy in the treatment of extensive Bowen's disease. **J Dermatolog Treat** 2012; 23: 428-430.
- Paoli, J.; Ternesten, Bratel, A.; Lowhagen, G.B.; Stenquist, B.; Forslund, O.; Wennberg, A.M.: Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. **Acta Derm Venereol** 2006; 86: 418-421.
- Calzavara-Pinton, P.G.; Venturini, M.; Capezzer, R.; Parrinello, G.; Specchia, C.; Zane, C.: Methylaminolevulinate-based photodynamic therapy of Bowen's disease and squamous cell carcinoma. **Br J Dermatol** 2008; 159: 137-144.
- Horn, M.; Wolf, P.; Wulf, H.C.; Warloe, T.; Fritsch, C.; Rhodes, L.E.; Kaufmann, R.; De Rie, M.; Legat, F.J.; Stender, I.M.; Soler, A.M.; Wennberg, A.M.; Wong, G.A.; Larkö, O.: Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment. **Br J Dermatol** 2003; 149: 1242-1249.
- Szeimies, R.; Ibbotson, S.; Murrell, D.; Rubel, D.; Frambach, Y.; de Berker, D.; Dummer, R.; Kerrouche, N.; Villemagne, H.: A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a month follow-up. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2008; 22: 1302-1311.
- Basset-Seguín, N.; Ibbotson, S.H.; Emtestam, L.; Tarstedt, M.;

- Morton, C.; Maroti, M.; Calzavara-Pinton, P.; Varma, S.; Roelandts, R.; Wolf, P.: Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. **Eur J Dermatol** 2008; 18: 547-553.
37. Dragieva, G.; Hafner, J.; Dummer, R.; Schmid-Grendelmeier, P.; Roos, M.; Prinz, B.M.; Burg, G.; Binswanger, U.; Kempf, W.: Topical photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and Bowen's disease in transplant recipients. **Transplantation** 2004; 15: 115-121.
 38. Perrett, C.M.; McGregor, J.M.; Warwick, J.; Karran, P.; Leigh, I.M.; Proby, C.M.; Harwood, C.A.: Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. **Br J Dermatol** 2007; 156: 320-328.
 39. Willey, A.; Mehta, S.; Lee, P.K.: Reduction in the incidence of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients treated with cyclic photodynamic therapy. **Dermatol Surg** 2010; 36: 652-658.
 40. Wennberg, A.M.; Stenquist, B.; Stockfleth, E.; Keohane, S.; Lear, J.T.; Jemec, G.; Mork, C.; Christensen, E.; Kapp, A.; Solvsten, H.; Talme, T.; Berne, B.; Forschner, T.: Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for prevention of new skin lesions in transplant recipients: a randomized study. **Transplantation** 2008; 86: 423-429.
 41. Szeimies, R.M.; Torezan, L.; Niwa, A.; Valente, N.; Unger, P.; Kohl, E.; Schremel, S.; Babilas, P.; Karrer, S.; Festa-Neto, C.: Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. **Br J Dermatol** 2012; 167: 150-159.
 42. Braathen, L.; Morton, C.; Basset-Seguín, N.; Bissonnette, R.; Gerritsen, M.J.; Gilaberte, Y.; Calzavara-Pinton, P.; Sidoroff, A.; Wulf, H.C.; Szeimies, R.M.: Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2012; 26:1063-1066.
 43. Kim, S.T.; Kang, D.Y.; Kang, J.S.; Baek, J.W.; Jeon, Y.S.; Suh, K.S.: Photodynamic therapy with methyl-aminolaevulinic acid for mycosis fungoides. **Acta Derm Venereol** 2012; 92: 264-248.
 44. Sakamoto, F.H.; Lopes, J.D.; Anderson, R.R.: Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part I. Acne vulgaris: when and why consider photodynamic therapy? **J Am Acad Dermatol** 2010; 63: 183-193.
 45. Sakamoto, F.H.; Torezan, L.; Anderson, R.R.: Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part II. Understanding parameters for acne treatment with photodynamic therapy. **J Am Acad Dermatol** 2010; 63: 195-211.
 46. Uebelhoer, N.S.; Dover, J.S.: Photodynamic therapy for cosmetic applications. **Dermatol Ther** 2005; 18: 242-252.
 47. Kohl, E.; Torezan, L.A.; Landthaler, M.; Szeimies, R.M.: Aesthetic effects of topical photodynamic therapy. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2010; 24: 1261-1269.
 48. Schroeter, C.A.; Pleunis, J.; Van Nispen tot Pannerden, C.; Reineke, T.; Neumann, H.A.: Photodynamic Therapy: new treatment for therapy-resistant plantar warts. **Dermatol Surg** 2005;31: 71-75.
 49. van der Snoek, E.M.; Robinson, D.J.; van Hellemond, J.J.; Neumann, H.A.M.: A review of photodynamic therapy in cutaneous leishmaniasis. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2008; 22: 918-922.
 50. Morley, S.; Griffiths, J.; Phillips, G.; Moseley, H.; O'Grady, C.; Mellish, K.; Lankester, C.L.; Faris, B.; Young, R.J.; Brown, S.B.; Rhodes, L.E.: Phase IIa randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy. **Br J Dermatol** 2013; 168: 617-624.