

TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA

LA TERAPIA FOTODINÁMICA EN EL ACNÉ VULGAR:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.
PHOTODYNAMIC THERAPY FOR ACNE VULGARIS: A
SYSTEMATIC REVIEW.

Autora: Eva López Navarro; Director: Ignacio Querol Nasarre; Codirectora: Yolanda
Gilaberte Calzada.



Universidad Zaragoza

2019-2020

FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA,
DERMATOLOGÍA Y PSQUIATRÍA.

ÍNDICE

❖ Resumen y palabras clave.....	2 - 3
❖ Introducción.....	3 - 7
○ Terapia fotodinámica: Mecanismo de acción.....	3 - 5
○ Fotosensibilizadores:.....	5 - 6
- Ácido 5 – aminolevulínico y metilaminolevulínico.....	5 - 6
- Otros fotosensibilizadores.....	6
○ Fuentes de luz.....	6 - 7
❖ Objetivos.....	8
❖ Material y método:.....	8 - 10
- Método de búsqueda para la localización de los estudios.....	8 - 9
- Manejo, extracción de datos, síntesis de datos.....	9 - 10
❖ Resultados:.....	10 - 19
- Estudios incluidos y excluidos.....	10 - 11
- Tamaño de la muestra.....	11
- Participantes.....	11
- Diseño.....	11 - 12
- Medida de los resultados.....	12 - 14
- Calidad del nivel de evidencia.....	14 - 15
- Resultados de las distintas modalidades de terapia fotodinámica.....	15 - 19
❖ Discusión.....	19 - 20
❖ Conclusiones.....	21
❖ Bibliografía.....	22 - 24
❖ Anexo.....	25 - 28

ABREVIATURAS

- ❖ TFD: Terapia fotodinámica
- ❖ ALA: Ácido 5- aminolevulínico
- ❖ MAL: Metilaminolevulinato
- ❖ ICG: Verde de indocianina
- ❖ IAA: Ácido indol 3- acético
- ❖ PpIX: Protoporfirina IX
- ❖ LED: Diodos emisores de luz
- ❖ IPL: Láser con luz pulsada intensa
- ❖ PDL: Láser de colorante pulsado
- ❖ LRAG: Escala Leeds Revisada para Grados Acné
- ❖ IGA: Escala de Evaluación Global de los Investigadores
- ❖ KAGS: Sistema Coreano de Clasificación del Acné
- ❖ TER: Tasa de eficacia total
- ❖ GRADE: Grading of Recommendations, Assesment, Development and Evaluation
- ❖ IL: Lesiones inflamatorias
- ❖ NIL: Lesiones no inflamatorias
- ❖ AV: Acné vulgar
- ❖ ALA- bu: 3 butenyl ácido 5 aminolevulínico

RESUMEN

Introducción: La terapia fotodinámica (TFD) es una alternativa en el tratamiento del acné vulgar.

Objetivo: Evaluar la eficacia, la efectividad y la seguridad de las distintas modalidades de TFD en el acné.

Material y método: Se realizó una revisión sistemática que actualiza la realizada en 2018 procedente de la Cochrane Library mediante una búsqueda electrónica en las bases de datos: PubMed y Cochrane Database of Systematic Reviews.

Resultados: Se identificaron: 1 revisión sistemática con 71 ensayos clínicos controlados aleatorizados, 6 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, 4 estudios cuasi experimentales de antes-después y 1 estudio *invitro* seguido de una posterior valoración con 21 pacientes de forma retrospectiva. El total de pacientes tratados ha sido de 2551. La TFD con luz roja posee más evidencia tanto con ácido 5 aminolevulínico como con metilaminolevulinato. La tasa de eficacia total va del 54,2% al 88,2%, refiriéndose los porcentajes más altos a casos de acné severo. Los efectos secundarios documentados a corto plazo se muestran tratables y escasos, siendo los más frecuentes: eritema e hiperpigmentación transitoria.

Limitaciones: La heterogeneidad de los protocolos utilizados que difieren tanto en el fotosensibilizante (ácido 5 aminolevulínico, metilaminolevulinato, verde de indocianina, micropartículas de oro y 3 butenyl aminolevulínico) como en la luz (azul, roja, láser de diodo, luz pulsada intensa y luz de pulso largo). Debido a la variabilidad de los parámetros, no podemos establecer los óptimos ni afirmar que la TFD sea superior en eficacia a otros tratamientos para el acné vulgar.

Conclusión: La TFD parece ser un tratamiento eficaz y seguro para el acné, sin embargo, se necesita una estandarización de los protocolos y una comparación entre los mismos para ver cuál es el más eficaz.

Palabras clave: Acné, acné vulgar, terapia fotodinámica, terapias fotodinámicas.

ABSTRACT

Introduction: Photodynamic therapy (PDT) is an alternative in the treatment of acne vulgaris.

Objective: To evaluate the efficacy, effectiveness and safety of the different modalities of PDT in acne.

Material and method: A systematic review was carried out that updates the one carried out in 2018 from the Cochrane Library by an electronic search in the databases: PubMed and Cochrane Database of Systematic Reviews.

Results: 1 systematic review with 71 randomized controlled clinical trials, 6 randomized controlled clinical trials, 4 quasi-experimental before-after studies and 1 in-vitro study followed by a subsequent evaluation with 21 patients retrospectively were identified. The total number of patients treated has been 2551. PDT with red light has more evidence with both 5-aminolevulinic acid and methylaminolevulinato and it seems that it is beginning to settle its bases. The total efficacy rate ranges from 54.2% to 88.2%, with the highest percentages referring to cases of severe acne. The documented short-term side effects are treatable and few, the most frequent being: erythema and transient hyperpigmentation.

Limitations: The heterogeneity of the protocols used that differ both in the photosensitizer (5 aminolevulinic acid, methylaminolevulinate, indocyanine green, gold microparticles and 3 butenyl aminolevulinic acid) and in light (blue, red, diode laser, intense pulsed light and long pulse light). Due to the variability of the parameters, we cannot establish the optimal ones or affirm that the PDT is superior in efficacy to other treatments for acne vulgaris.

Conclusion: PDT seems to be an effective and safe treatment for acne, however, a standardization of the protocols and a comparison between them is needed to see which is the most effective.

Keywords: Acne, acne vulgaris, photodynamic therapy, photodynamic therapies.

INTRODUCCIÓN

El acné vulgar es una afección inflamatoria común de la unidad pilosebácea que afecta a más del 85% de los adolescentes y que con frecuencia persiste hasta la edad adulta. Su fisiopatología se caracteriza por una excesiva producción de sebo, inflamación, hiperqueratinización folicular y el sobrecrecimiento de *Propionibacterium acnes*. Esta da lugar a la formación de diferentes tipos de lesiones: comedones, pápulas, pústulas e incluso en casos severos aparecen nódulos, pústulas profundas y quistes(1). A menudo provoca cicatrices, lo cual es extremadamente difícil de tratar y puede producir problemas psicológicos y sociales significativos entre los que se incluyen baja autoestima, ansiedad y depresión. (2)

Entre las opciones para tratar el acné, la mayoría de los tratamientos orales y tópicos son menos efectivos que la isotretinoína oral, pero este último tiene efectos adversos significativos(3). Las opciones actuales tienen una efectividad limitada debido a la posible aparición de efectos adversos, la escasa tolerabilidad y a la dificultad en su uso, ya que requieren mucho tiempo para que se aprecien resultados, lo que da lugar a una mala adherencia al tratamiento en muchas ocasiones (4). A esto hay que añadir la creciente preocupación por el aumento de bacterias resistentes a las terapias antibióticas. Por todas estas razones, la búsqueda de tratamientos eficaces, seguros, de fácil adherencia y con poca posibilidad de crear resistencias es un objetivo prioritario en el acné. En este sentido, las terapias físicas, destacando los tratamientos basados en la luz, figuran actualmente entre las principales prioridades de investigación.(5)

De todos ellos, la TFD, un procedimiento terapéutico que combina un fotosensibilizante, irradiación con luz y oxígeno es uno de los más investigados en el acné vulgar. (2)

Terapia fotodinámica. Mecanismo de acción.

La TFD requiere tres componentes esenciales: un fotosensibilizante, una fuente de luz y oxígeno. El fotosensibilizante es una molécula que se localiza en la célula y/o tejido objetivo y cuando se expone a longitudes de onda específicas de luz, se activa, pasando de un “estado fundamental” a un “estado excitado”. A medida que regresa al estado fundamental, tiene dos formas de transferencia de la energía adquirida para mediar la muerte celular selectiva:

- Reacción de tipo I: Reaccionar con el sustrato y formar radicales libres que interactúan aún más con el oxígeno para producir radicales libres de oxígeno.
- Reacción de tipo II: Transferir la energía directamente al oxígeno para formar oxígeno singlete (forma excitada de oxígeno molecular) que oxida varios sustratos y media la muerte celular selectiva. (6) **(Fig. 1)**

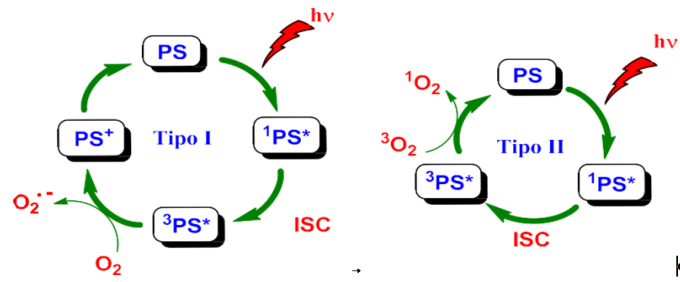


Fig. 1: Imagen extraída del artículo: *Terapia fotodinámica: caballos de Troya moleculares en la lucha contra el cáncer.* (7)

Se cree que las reacciones tipo II predominan en TFD. El daño al tejido sano circundante se puede minimizar modificando la selectividad de la absorción y dirigiendo la duración y la profundidad de la fuente de luz. La selectividad de la TFD está determinada por varios factores que incluyen:

- La absorción del fotosensibilizante en las células/tejidos objetivo.
- Metabolismo del agente a su forma activa.
- Penetración y selectividad de la fuente de luz.

Dadas estas variables, la reacción clínica para cada individuo puede ser difícil de predecir, pero se conoce, que los efectos fototóxicos ocurren a través de la localización intracelular del fotosensibilizante y los efectos inmunológicos circundantes. (6)

En los diferentes estudios realizados para investigar los mecanismos de acción en el acné, se ha observado que la TFD actúa por efecto bactericida sobre P.acnes gracias a la destrucción de los lípidos de la pared bacteriana, destrucción de la glándula sebácea y disminución de la obstrucción del folículo, además de modular la respuesta inmune. Se ha demostrado que la TFD a dosis altas causa destrucción de glándulas sebáceas mientras que a dosis bajas actúa principalmente en el epitelio folicular, en la proliferación de los queratinocitos y en el recambio epidérmico.(8)

Además, se ha comprobado la influencia de la cascada inflamatoria que se activa por la reacción fotodinámica produciendo TNF- α , IL-6 e IL-1 (9). Se ha sugerido un efecto de regulación a la baja de las células inflamatorias en lesiones de acné y la regulación de la expresión aumentada del receptor toll-like (TLR-2) que ha sido implicado en la respuesta inflamatoria del acné, junto con una remodelación del colágeno dérmico producida por la TFD, a través de la producción de procolágeno tipo I y tipo III (10), lo que no solo aumenta la densidad de colágeno dérmico, sino también el grosor epidérmico y permite mejorar la piel, lo que clínicamente se traduce en un resultado cosmético más aceptado e incluso una mejoría de las cicatrices del acné.(11) **(Fig. 2)**

La TFD utiliza productos tópicos exógenos que pueden ser activados con la luz, siendo los más utilizados el ácido 5-aminolevulínico (ALA) y su metil-éster-metil-aminolevulinato (MAL), los cuales son precursores de la porfirina. Las porfirinas producidas tras la exposición a la luz se localizan principalmente en las mitocondrias y conducen a la apoptosis o a la necrosis de las células con bajo potencial para causar daños en el ADN, mutaciones o carcinogénesis.(6)

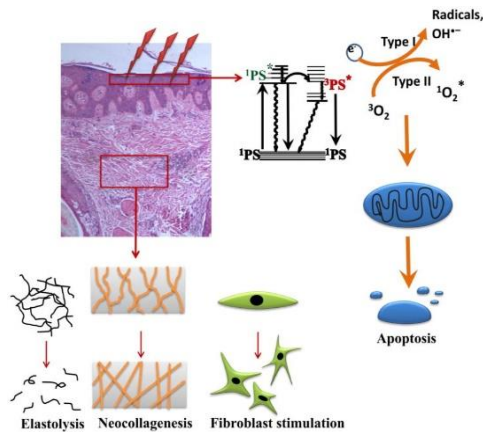


Fig. 2: Mecanismo de la TFD en la patología dermatológica(10)

Fotosensibilizadores

A mediados del siglo pasado, la mayoría de los fotosensibilizadores utilizados en la TFD eran derivados de la hematoporfirina, una porfirina endógena que se forma en el primer paso de la vía biosintética del grupo hemo. Debido a que se requieren grandes cantidades de hematoporfirina para la fotosensibilización, la porfirina endógena puede causar fototoxicidad severa y fotosensibilidad prolongada y pronunciada. Kennedy et al. desarrolló un precursor fotosensibilizador tópico, el ácido 5-aminolevulínico (ALA), en 1990, y esto superó muchas de las limitaciones de la TFD anterior. Actualmente, los precursores más utilizados de protoporfirina IX en dermatología son ALA y el metil-ALA (MAL) tópicos. Otros fotosensibilizadores recientemente estudiados son el verde de indocianina (ICG) y el ácido indol 3-acético (IAA). (12)

Aunque los fotosensibilizadores pueden administrarse por distintas vías (tópicas, orales o intravenosas) la más utilizada en la clínica es la vía tópica. (13)

- **Ácido 5 – aminolevulínico (ALA) y metilaminolevulínico (MAL)**

Ambos son precursores del fotosensibilizante endógeno protoporfirina IX (PpIX), metabolito de la ruta hemo. En condiciones fisiológicas normales, la síntesis del grupo hemo (Fig.3) se inicia por la síntesis de ALA a partir de glicina y succinil coA, reacción catalizada por la enzima ALA sintetasa. A través de una serie de reacciones bioquímicas se origina el precursor PpIX que mediante la enzima ferroquelatasa, que cataliza la inserción del hierro en la PpIX, da lugar al grupo hemo (14). La formación de PpIX tiene lugar en la mitocondria, pero rápidamente difunde a otras membranas intracelulares, por lo que su localización varía con el tiempo de incubación. Así, en numerosos tipos celulares (como queratinocitos, fibroblastos, células de carcinoma espinocelular o células de carcinoma basocelular) se ha observado que, tras tiempos de incubación prolongados se visualiza en la membrana plasmática y en los lisosomas (15). Se permite, por tanto, un “tiempo de oclusión” para que el fármaco se metabolice y acumule porfirinas antes de la activación de la luz. Finalmente, la porfirina sirve como fotosensibilizador.(13)

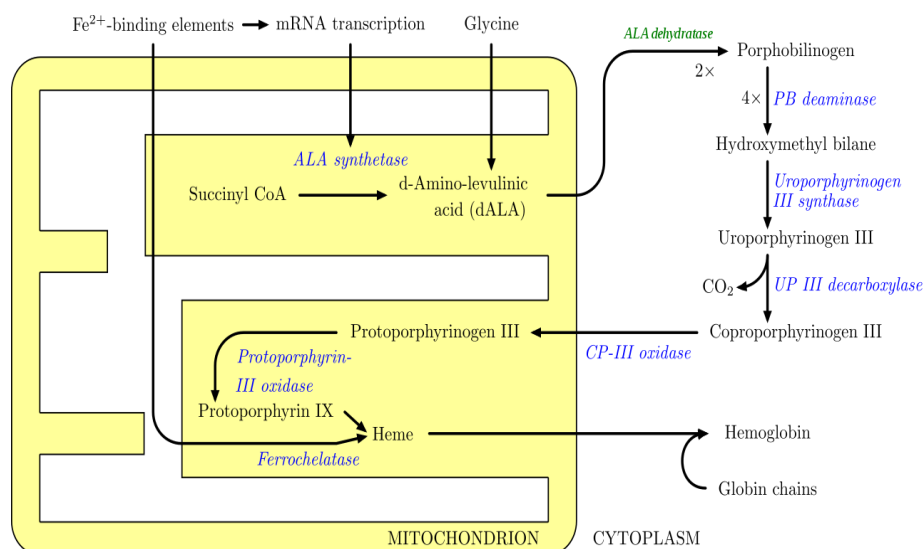


Fig.3: Imagen extraída del artículo: delta-Aminolevulinat dehidratasa deficiente porfiria: identificación de las lesiones moleculares en un homocigoto severamente afectado (16)

Como diferencia destacable entre ambos, ALA cruza la membrana celular y la conversión a PpIX ocurre intracelularmente. Sin embargo, los ésteres de ALA, como MAL, se hidrolizan primero a ALA en el citosol y posteriormente el ALA se convierte en PpIX.(6) Además, el MAL es liposoluble por lo que tiene un tiempo de incubación más corto frente al ALA que es hidrosoluble (17).

- Otros fotosensibilizadores

Se han estudiado como alternativas a ALA y MAL los siguientes compuestos: hipericina, clorofila, verde de indocianina (ICG) y ácido indol-3-acético (IAA). La hipericina, un fotosensibilizador natural, se extrae de las plantas *Hypericum perforatum*. La TFD-hipericina ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de dermatofitos, como *Candida spp.* y *Trichophyton spp.*(12)

La clorofila tiene una estructura similar al protoporfirínógeno IX y actúa como fotosensibilizador cuando se une al magnesio. El espectro de absorción de la clorofila varía de 400 a 700 nm y requiere un tiempo de incubación relativamente corto. (12)

Respecto a ICG se trata de un colorante hidrosoluble con una absorción espectral de pico a 800 nanómetros (18) y el IAA es la principal auxina en las plantas que controla diversos procesos fisiológicos como la elongación y la división celular. Se ha descrito que las bacterias pueden modular los niveles de IAA. (19)

Fuentes de luz

La luz visible de bajo nivel o láser de infrarrojo cercano han sido las fuentes de luz más utilizadas para la realización de TFD durante mucho tiempo aunque éstas cuentan con muchas limitaciones por las longitudes de onda utilizadas. Los diodos emisores de luz (LED) eliminan tales obstáculos, se revelan como más económicos, no ablativos, no térmicos y no dañinos para piel y tejidos blandos, especialmente cuando no se usan fotosensibilizantes. Esta terapia ha estado mejorando continuamente, observándose una mayor producción de ATP, modulación del estrés oxidativo intracelular, la inducción de factores de transcripción, alteración de la síntesis de colágeno, estimulación de la angiogénesis y aumento del flujo sanguíneo.

Los efectos biológicos están fuertemente influenciados tanto por los parámetros de luz como por la terapia clínica. Los sistemas LED pueden suministrar luz roja, azul, amarilla e infrarroja-cercana tanto en modo continuo como pulsado.

Otros parámetros importantes a tener en cuenta para lograr efectos óptimos en los tejidos-diana son las combinaciones apropiadas entre la dosis y la intensidad del tratamiento ya que cada condición de la piel requerirá una evaluación específica de estos parámetros.

Las longitudes de onda utilizadas oscilan entre 400 y 1200 nm (Fig. 4); longitudes de onda más largas pueden penetrar más profundamente en los tejidos y a su vez las diferentes células y tejidos absorben de forma distinta la luz de diferentes longitudes de onda.(20)

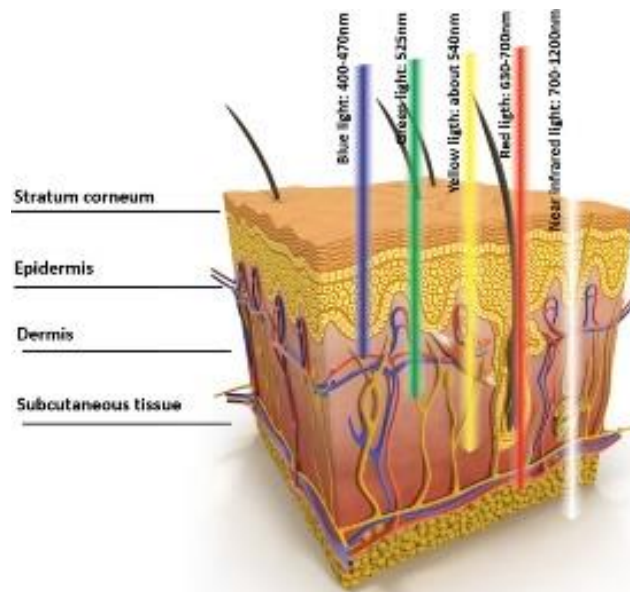


Fig. 4: Cómo penetran las diferentes longitudes de onda en la piel.(20)

La luz azul (400-470 nm) tiene el menor potencial de penetración y es útil para afecciones de la epidermis (21). La luz amarilla (aproximadamente 540 nm) es efectiva en afecciones de la piel que incluyen enrojecimiento, hinchazón y otros efectos relacionados con la pigmentación(22). La luz roja (630–700 nm) puede llegar a la dermis activando fibroblastos, aumentando la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos así como el procolágeno tipo 1 y la metaloproteinasa de matriz-9 (23) y la luz infrarroja cercana (700–1200 nm) alcanza la máxima penetración en la piel, los estudios in vivo revelan su efectividad en la cicatrización de heridas mediante la estimulación de la angiogénesis(24).

Otras fuentes de luz que cubren al espectro de acción de PpIX son el láser con luz pulsada intensa (IPL), el láser de colorante pulsado (PDL) y la luz solar natural. Los beneficios de estas fuentes de luz son: la eficiencia en el tiempo, la posibilidad de acumular pulsos y la posible mejora en el tratamiento de lesiones vasculares y pigmentadas. (12)

Para concluir, en cuanto al sistema de transmisión de ondas, se informan resultados contradictorios, hay alguna evidencia reportada que muestra un impacto más favorable del modo pulsado en la producción de colágeno de novo por los fibroblastos y un mayor efecto estimulante sobre la proliferación y oxidación celular, todavía por confirmar.(20)

OBJETIVOS

- No existe certeza estandarizada sobre la calidad de la terapia fotodinámica en el acné vulgar leve-moderado-severo.
- Nuestra revisión pretende facilitar la implantación de unos mejores niveles de evidencia sobre el uso de los diferentes métodos de terapia fotodinámica que se llevan a cabo a día de hoy en el tratamiento del acné.

MATERIAL Y MÉTODO

Método de búsqueda para la localización de los estudios

- Se realizó una búsqueda bibliográfica para localizar todos los trabajos publicados hasta el 2020, sobre la terapia fotodinámica y su uso en el acné vulgar.
- La identificación de los estudios se ha llevado a cabo mediante las siguientes bases de datos: PubMed y Cochrane Library.
- Los resultados se han limitado a revisiones sistemáticas, revisiones, estudios experimentales (ensayos clínicos y cuasi-experimentales) y series de casos con más de diez pacientes, en inglés o en español con texto completo disponible.
- Los términos de búsqueda que se han introducido de acuerdo con el diccionario MeSH han consistido en: acne, acne vulgaris, photodynamic therapy, photodynamic therapies.
- Se ha identificado una revisión sistemática procedente de la Cochrane Library vía Cochrane Database of Systematic Reviews del año 2018, hemos acotado la búsqueda a 2012 por este motivo, para obtener la información más actualizada posible y aportar nuevas conclusiones.
- Dando un total de 22 artículos con dichos criterios en PubMed y un total de 38 en Cochrane Library.

- De estos 22 artículos en PubMed:

Revisiones sistemáticas	Revisiones narrativas	Ensayos clínicos aleatorizados	Estudios cuasi experimentales antes-después
- 1	- 17	- 2	- 2

- De los 37 de Cochrane Library:

Revisiones sistemáticas	Ensayos clínicos aleatorizados	Estudios cuasi experimentales antes-después	Series de casos
- 1	- Con grupo control: 27 - Resumen de una conferencia: 1	- 7	- 1

- Complementando la información con diferentes libros que tratan sobre terapia fotodinámica en el acné especialmente el publicado por JL López Estebanz “Acné: Novedades terapéuticas y tratamientos cosméticos”.

Criterios de inclusión de los estudios:

- Tipos de estudios: revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasiexperimentales de antes-después y series de casos con más de 10 participantes.
- Población: pacientes con acné cuyo grado/grados estén bien establecidos en el estudio (leve – moderado- severo) siguiendo la clasificación de la **tabla 1** u otra indicada adecuadamente en el estudio, así como si consta de una descripción de las lesiones, independientemente del sexo, etnia, comorbilidades y tratamientos previos.
- Para que los estudios sean considerados, deben incluir pacientes con acné tratados con TFD exclusivamente, sin ningún tratamiento que aumente su efecto, aceptando como grupo a comparar otras terapias, indicando el fotosensibilizante usado así como el tipo de luz y su longitud de onda.
- Se usarán estudios redactados en inglés o español.
- Estudios con resultados ya obtenidos.

LEVE	MODERADO	SEVERO
Principalmente comedones, número limitado de pápulas y pústulas	Lesiones inflamatorias (pápulas-pústulas) en su mayoría. Pueden existir cicatrices.	Todo tipo de lesiones: nódulos, quistes, abscesos nodulares. Cicatrices más acentuadas.

Tabla 1: Grados acné

Criterios de exclusión:

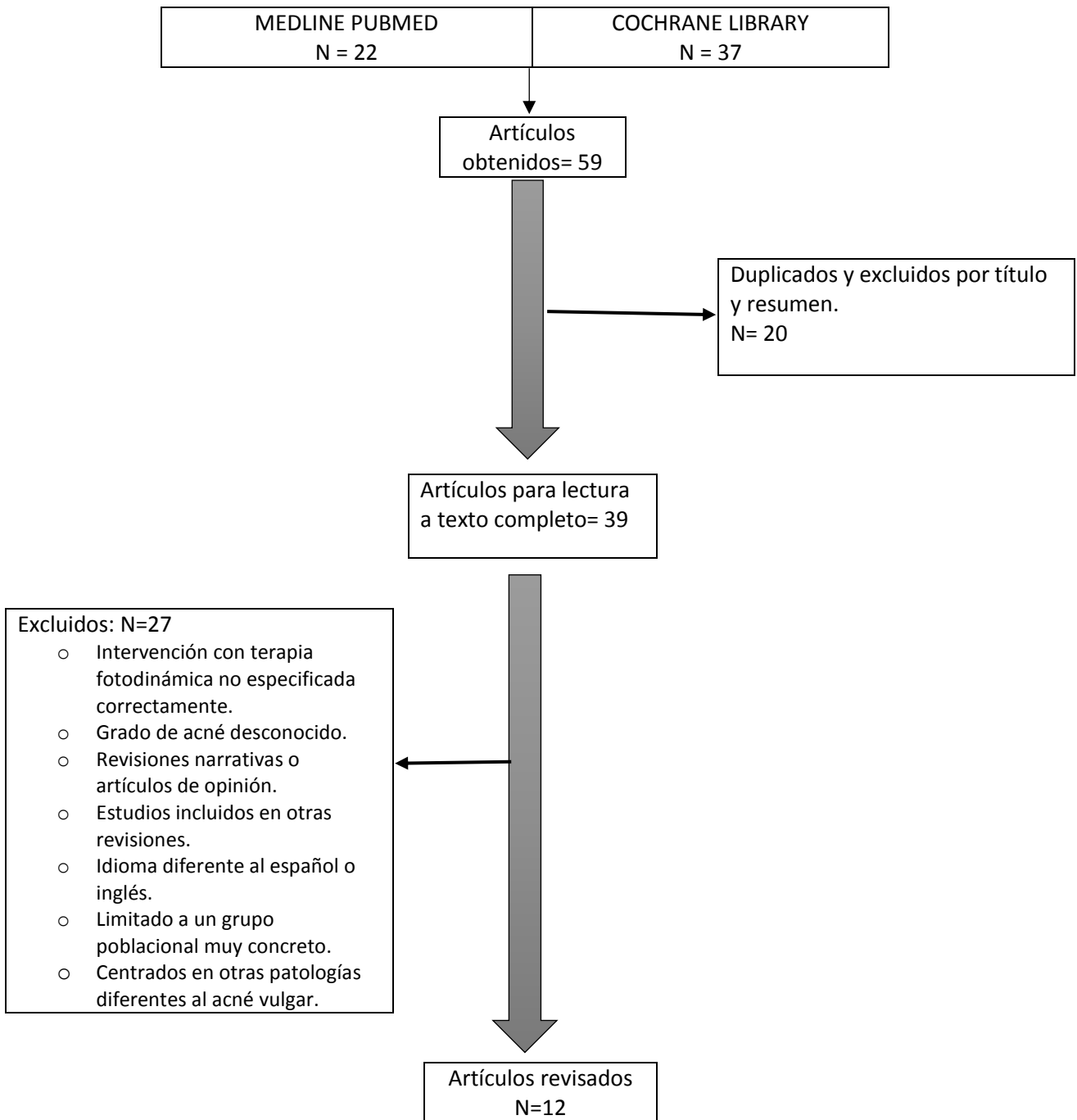
- Estudios publicados fuera del rango establecido.
- Estudios que no indiquen cual ha sido el fotosensibilizante o el láser usado para la terapia fotodinámica.
- Estudios que no indiquen el grado de acné o no describan las lesiones que están siendo tratadas.
- Series de casos con un número de pacientes inferior a 10.
- Estudios cuyo uso de la TFD esté centrado exclusivamente en otra patología diferente al acné.
- Estudios no llevados a cabo en humanos.
- Estudios centrados en colectivos con una característica muy concreta, como por ejemplo: embarazadas.
- Editoriales y revisiones narrativas.

Manejo, extracción y síntesis de datos

Análisis de la calidad metodológica

Los resultados obtenidos por las búsquedas fueron descargados a un procesador de referencias bibliográficas (Mendeley), donde se han filtrado los trabajos en función del título y el resumen. Durante este proceso, todas las referencias duplicadas, descartadas y seleccionadas han sido registradas a través de la realización de un diagrama de flujo. **(Fig.5)**

Fig.5: Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica realizada en la revisión sistemática.



RESULTADOS

Estudios incluidos y excluidos

De los 59 registros obtenidos, se han excluido 20 tras la evaluación del título y el resumen, y por duplicidad en las bases de datos de la búsqueda. Se han evaluado 39 artículos, en texto completo, de los que se excluyeron 27 por no cumplir los criterios de inclusión o no tener resultados disponibles a día de hoy.

Los estudios que se han incluido finalmente son: 1 revisión sistemática formada por 71 ensayos clínicos controlados y aleatorizados (Barbaric et al.(2)), 6 ensayos clínicos controlados

y aleatorizados (Seo H et al. (25), Pariser D et al. (26), Kwon H et al. (27), Chen X et al. (28), Nicklas C et al.(29) y Ragab MA et al.(30)), de los cuales los dos primeros emplean placebo en el grupo de control y el resto otra alternativa de tratamiento, 4 estudios cuasiexperimentales de antes-después (Martínez P et al. (25) Hong J et al. (26), Ma L et al. (27) y Shaaban D et al.(28)), y un estudio *in vitro* seguido de una posterior valoración con 21 pacientes de forma retrospectiva llevada a cabo por Choi S et al.(31)

El periodo de seguimiento, el número de pacientes, las características de la población a estudio, la intervención aplicada así como los efectos secundarios documentados están resumidos en la **tabla 6** que forma parte del anexo.

Tamaño de la muestra

El número de participantes en los estudios incluidos varió considerablemente, siendo el máximo 1726 y el mínimo 20, sumando un total de 2551 pacientes a estudio.

Participantes

Todos los estudios incluyeron adultos mayores de 18 años con diagnóstico clínico de acné vulgar tanto leve como moderado o severo, el único trabajo en el que participaron pacientes desde los 12 años fue el de Pariser D et al. (26). Se incluyeron hombres y mujeres en todos los estudios. En la mayoría, el acné se encontraba limitado a la zona facial, salvo en el de Shaaban D et al. en el que también afectaba a la espalda (32). En cuanto al grado, se estudiaron todos los posibles, el más manejado fue el severo, y solo un estudio incluyó la categoría de muy severo, el de Ma L et al. (33)

Diseño

Uno de los estudios incluidos en el trabajo se trata de una revisión sistemática de 2018, la más actualizada encontrada, formada por 71 ensayos clínicos controlados aleatorizados que pretende explorar los efectos de los tratamientos con luz de diferentes longitudes de onda para el acné (2). En lo que se refiere a la TFD:

- Sesiones de 80 mg g⁻¹ de MAL crema o placebo en crema más luz roja (632 nm, 37 J/cm²)
- Sesiones de 160 mg g⁻¹ de MAL crema más luz roja (630 nm) o no tratamiento.
- Sesiones de 80 mg g⁻¹ de MAL crema con o sin oclusión más luz roja (25 J/cm² o 37 J/cm²)
- Sesiones de ALA 20% solución o placebo solución más luz azul (500 s o 1000 s).
- Sesiones de ALA 10% o placebo en crema más IPL (420-950 nm).
- Sesiones de ALA 20%, 15%, 10%, 5% más luz roja (633 nm)
- Sesiones de suspensión de micropartículas de oro o placebo más luz (no más detalles).
- Sesiones de ALA 20% o no tratamiento más PDL.

Además, seis ensayos clínicos aleatorizados forman parte de esta revisión sistemática, dos de ellos emplearon placebo en el grupo control. El de Pariser D et al. usó 80 mg g⁻¹ de MAL o placebo seguido de luz roja (653 nm a una dosis total de 37 J/cm²) (26) y el de Kwon H et al. 1,5% 3-butenyl-ALA (ALA – bu) o placebo más luz solar (27).

Los otros tres ensayos clínicos no usaron placebo y compararon la eficacia de ALA:

- Chen X et al. (28) 20% ALA con no ALA más luz roja (diodo emisor de luz (LED), 633 nm, 120 J/cm²)

- Nicklas C et al. (29) 20% ALA con doxiciclina 100 mg/día más adapaleno al 0,1% (el grupo con ALA recibió adapaleno desde la semana seis) más luz roja (37 J/cm²)
- Ragab M et al. (30) 20% ALA con no ALA más luz pulsada intensa (IPL)

Sin embargo, el ensayo clínico de Seo H et al. (25) empleó verde de indocianina (ICG) al 0,1% durante 30 minutos seguido de luz pulsada intensa (PDL) haciendo una comparación de los efectos según el número de sesiones que recibió cada grupo.

En cuanto a estudios cuasi experimentales, hemos incluido el trabajo de Martínez P et al. (34) compuesto por 4 estudios de este tipo cada uno formado por pacientes con diferentes patologías (queratosis actínica, carcinoma basocelular, acné vulgar y foto envejecimiento) a los que se les aplicó TFD con MAL para comprobar su eficacia.

Han sido evaluados otros tres estudios cuasiexperimentales. Hong J et al. (35) y Shaaban D et al.(32) compararon intrapaciente, recibiendo en cada lado de la cara una modalidad de tratamiento diferente. Sin embargo, en el estudio de Ma L et al. (33) se usó una modalidad: 5% ALA tópico (1 hora de incubación) irradiado con luz LED de 633 nm y una dosis de 96-120 J/cm².

El estudio de Choi S et al.(31) incluye una serie de 21 casos recopilados retrospectivamente a los que se les aplicó TFD usando ICG (también se usó en el estudio de Seo H et al. (25)) con láser de 805 nm o 830 nm aleatoriamente.

Medidas de resultados

En los trabajos incluidos hubo cierta variación en el método de evaluación de los resultados y en el tiempo de seguimiento, la mayoría determinó el grado de acné antes del tratamiento según diferentes escalas y tras éste, indicando si se apreció una reducción de las lesiones inflamatorias, de las no inflamatorias, de ambas, o incluso del grado de acné.

Los estudios de Seo H et al. (25) y Hong J et al. (35) emplearon la escala LRAG (Leeds Revised Acne Grading Scale). Se trata de un sistema de valoración visual del acné mediante comparación a estándares fotográficos, para tres localizaciones: facial, espalda y pecho. En ambos estudios solo se evaluó el acné facial. Los criterios descritos para determinar la gravedad son:

- La extensión de la inflamación
- El tipo y tamaño de las lesiones
- El eritema asociado

Para evaluar la localización facial, se utilizan 13 fotografías ordenadas según la severidad del acné, denominándose grado 1 el menos severo hasta alcanzar el grado 12, el más severo. Pacientes afectados de acné atípico (lesiones nodulares esporádicas y asimétricas) se deben clasificar como grado 12. Para los casos de acné predominantemente no inflamatorio, O'Brien et al. (36) proponen una escala compuesta por 3 fotografías con lesiones no inflamatorias de severidad creciente (grados 1 a 3).

Parisier D et al. (26) usó la Escala de Evaluación Global de los Investigadores (IGA), tanto la IGA como los recuentos de lesiones se realizaron antes de cada tratamiento y 12 semanas después del primero. El éxito se definió como la mejora en 2 grados según la IGA.

- 0: piel clara o normal (sin evidencia de acné)

- 1: Piel casi clara (algo de acné no inflamatorio con algunas pápulas no inflamadas. Las pápulas pueden estar desarrollándose pero aún no son de color rojo)
- 2: Algunos brotes de acné no inflamatorio, se puede encontrar con unas pocas pústulas y/o pápulas. Todavía no hay lesiones de acné quístico.
- 3: El acné no inflamatorio domina el área y se pueden encontrar algunas lesiones inflamatorias. Puede o no haber una pequeña lesión de acné quístico en el área.
- 4: Las lesiones no inflamatorias e inflamatorias del acné son más visibles. Puede haber o no algunas lesiones de acné quístico.
- 5: El acné inflamatorio severo domina el área. Varios números de comedones, pústulas, pápulas y acné quístico también presentes.

Ma L et al. (33) dividieron a los pacientes según su grado de acné (**tabla 2**) antes de la terapia a administrar. Evaluándolos después de cada sesión y tras ocho semanas. La tasa efectiva general se documentó según el grado de acné que los participantes presentaban al inicio.

Tabla 2: Grados de acné.

GRADO 1	Acné leve o acné comedoniano	Comedones (abiertos o cerrados)
GRADO 2	Moderado o inflamatorio superficial	Pápulas y pústulas superficiales
GRADO 3	Severo o inflamatorio profundo	Nódulos
GRADO 4	Muy severo o nódulo-quístico	Nódulos, quistes y cicatrices

Choi S et al. (31) emplearon el Sistema Coreano de Clasificación del acné (KAGS):

Tabla 3: KAGS.

GRADO	DESCRIPCIÓN
1	Pápulas ^a <10
2	Pápulas 10-30
3	Pápulas >30, nódulos ^b < 10
4	Nódulos 11 – 20, +/- cicatrices leves en curso
5	Nódulos 21 – 30, +/- cicatrices moderadas en curso
6	Nódulos > 31, +/- cicatrices severas en curso, +/- tractos sinusales

a: pápulas menores de 5 mm, b: nódulos mayores de 5 mm

Kwon H et al. (27) evaluaron los resultados tanto clínica como histológicamente a la semana 12 de estudio, observando:

- Células inflamatorias atenuadas o no.
- Intensidades de inmunotinción para interleucina – 8, interleucina - 1 β , metaloproteína de matriz – 9 y factor nuclear fosforilado –kB.
- Lesiones inflamatorias y no inflamatorias del acné vulgar clínicamente.

Los estudios de Nicklas C et al. (29), Martínez L et al. (34), Ragab M et al. (30) y Shaaban D et al. (32) evaluaron la reducción porcentual media en las NIL, IL y las totales. Tanto el trabajo de

Nicklas C et al. como el de Martínez L et al. emplearon dos investigadores. En este último, además del conteo de las lesiones, se tomaron fotos con la misma cámara y posición del paciente, antes, al mes y al año de la última sesión de TFD, cabe destacar que es el estudio que más tiempo de seguimiento ha empleado.

Chen X et al. (28) documentaron la eficacia clínica evaluando las lesiones en las semanas 0, 2, 4 y 6 del estudio. La tasa de eficacia total (TER) se definió como curación cuando >90% de las lesiones mejoraron, y excelente cuando lo hicieron el 60-89% de éstas.

La revisión sistemática de Barbaric J et al. (2) empleó diferentes medidas de resultados, dividiéndolos en resultados primarios y secundarios:

- Primarios: Evaluación global de mejora del participante (tipo escala Likert), el cambio evaluado por el investigador en el recuento de las lesiones desde la línea de base y los efectos adversos graves.
- Secundarios: Cambio evaluado por el investigador en la gravedad del acné (escala Leeds u otras), la evaluación global de mejora y los cambios en la calidad de vida utilizando una herramienta conocida.
- Momento de evaluación:
 - o Corto plazo: dos a cuatro semanas después del tratamiento final
 - o Mediano plazo: cinco a ocho semanas después del tratamiento final
 - o Largo plazo: más de ocho semanas después.

Los datos a largo plazo fueron el punto final primario y también se muestra un gran interés en los datos a corto plazo que indican una mejora temprana.

Calidad del nivel de evidencia según el sistema Grading of Recommendations, Assesment, Development and Evaluation (GRADE)

En una primera etapa el sistema GRADE (37) considera de calidad alta los estudios experimentales y de calidad baja los estudios observacionales. En segundo paso, para refinar el nivel de calidad, el sistema establece una serie de ítems que hay que considerar y que pueden hacer bajar o subir el escalón o nivel de la calidad inicialmente asignada, por lo que se ha tenido todo esto en cuenta a la hora de establecer el nivel al que pertenecen cada uno de los estudios aquí incluidos.

Dado que todos los trabajos evaluados son experimentales, a priori tendrían un nivel de calidad alta, que posteriormente se ha modificado según los ítems que aparecen en la **tabla 4**.

Tabla 4: Clasificación nivel de evidencia según sistema GRADE.

Tipo de estudio	Nivel de calidad a priori	Desciende si	Sube si
Estudios experimentales	Alta	Riesgo de sesgo: -1 importante -2 muy importante	Efecto +1 grande +2 muy grande
		Inconsistencia -1 importante -2 muy importante	Dosis-respuesta +1 gradiente evidente
Estudios observacionales	Baja	No evidencia directa: -1 importante -2 muy importante	Todos los factores de confusión: +1 reducirían el efecto

			+2 sugerirían un efecto espurio si no hay efecto observado
		Imprecisión: -1 importante -2 muy importante	
		Sesgo de publicación: -1 probable -2 muy probable	

Entendiéndose como ítems que bajan la calidad:

- Limitaciones en el diseño y ejecución del estudio (riesgo de sesgo): Así, aleatorización insuficiente o incorrecta, falta de enmascaramiento, pérdidas importantes de seguimiento, análisis sin intención de tratar y ensayos acabados antes de tiempo.
- Inconsistencia de los resultados: cuando los resultados muestran amplia variabilidad o heterogeneidad no explicada. Particularmente si unos estudios muestran beneficios sustanciales y otros ningún efecto o incluso perjuicio.
- Imprecisión: tiene lugar si los intervalos de confianza son amplios, las muestras pequeñas, o los eventos son pocos.
- Sesgo de publicación o notificación: cuando existe alta probabilidad de estudios no reportados, principalmente por ausencia de efectos, o no se han incluido todas las variables relevantes de resultado.

Y como ítems que suben la calidad:

- Fuerte asociación: hallazgos de efectos relativos $RR > 2$, o $< 0,5$ en estudios observacionales sin factores de confusión.
- Muy fuerte asociación: hallazgos de efectos relativos $RR > 5$, o $< 0,2$ basados en estudios sin problemas de sesgo o precisión.
- Existencia de gradiente dosis-respuesta.
- Evidencia de que todos los posibles factores de confusión o sesgos podrían haber reducido el efecto observado.(37)

Resultados de las distintas modalidades de terapia fotodinámica

Los resultados, las conclusiones, así como la metodología de los estudios incluidos se representan en la **tabla 6** del Anexo. La calidad de la evidencia se muestra según el sistema GRADE en la **tabla 5**.

Terapia fotodinámica basada en verde de indocianina (ICG)

Seo H et al. (25) evaluaron la eficacia y seguridad de la TFD usando ICG en 47 pacientes con acné vulgar severo en la zona facial. Los pacientes recibieron tres o cinco sesiones de ICG 0,1% aplicado durante 30 minutos seguido de PDL durante dos semanas. En los sujetos que recibieron cinco sesiones de TFD - ICG la reducción de pápulas/pústulas fue mayor que los sujetos que recibieron 3 sesiones de TFD -ICG ($p < 0.01$), no hubo cambios significativos en el recuento de nódulos/quistes, aunque existe una tendencia negativa ($p = 0.066$).

Choi S et al. (31) que también empleó ICG estudió a 21 pacientes con acné vulgar facial de leve a severo. La TFD usada empleó un láser de diodo de 805 nm o 830 nm aleatoriamente comprobándose la existencia de efectos bactericidas con ambas técnicas. Analizando

retrospectivamente la eficacia clínica de la TFD-ICG, la diferencia entre el láser de diodo de 805 nm y el de 830 nm no fue estadísticamente significativa, pero en ambos casos hubo una reducción del grado de acné según la Clasificación de Corea.

Terapia fotodinámica basada en MAL y luz roja vs placebo y luz roja o no tratamiento.

Barbaric J et al. (2) en su revisión sistemática incluyeron diversos estudios basados en la terapia con MAL:

- Tres estudios de grupos paralelos combinados por un modelo de efectos aleatorios: 4 sesiones de 80 mg g⁻¹ MAL y luz roja (632 nm, 37 J/cm²), comparándolo con placebo y luz roja. A las 6 semanas, TFD – MAL no fue superior a la luz roja sola para los cambios en lesiones inflamatorias (IL) y no inflamatorias (NIL) con una evidencia moderada. Sin embargo, en el estudio de Pariser D et al.(26) que también usaron MAL en la misma proporción frente a placebo, irradiados con luz roja (653 nm, 37 J/cm²) se demostró una reducción significativa de las IL frente a placebo aunque las NIL no descendieron significativamente. Las tasas de éxito fueron mayores con TFD- MAL que con placebo (44% frente a 26%, p=0.013) a las doce semanas.
- Ensayo paralelo: 36 pacientes fueron sometidos a luz roja (630 nm) más 160 mg g⁻¹ MAL comparado con no tratamiento observándose una reducción significativa en IL a las 8 y 12 semanas en el grupo tratado, pero no diferencia en las NIL a las 12 semanas. Evaluación global no disponible.
- Incluye otro ensayo paralelo con 44 pacientes en el que compara 4 tratamientos de 80 mg g⁻¹ MAL, seguido de luz roja (25 J cm⁻² o 37 J cm⁻² con o sin oclusión). No diferencias estadísticamente significativas en IL/NIL a las 12 semanas. Dos brazos del ensayo anterior incluyeron 80 mg g⁻¹ TFD – MAL y 40 mg g⁻¹ TFD – MAL y tampoco hubo diferencias a las 6 semanas.

Martínez P et al. también compararon mediante un estudio de antes-después la eficacia de MAL con luz roja (LED, 633 nm, 105 J/cm², durante 15 minutos) en 89 pacientes que padecían queratosis actínica (AK) o carcinoma basocelular (BCC) o acné vulgar (AV) o foto envejecimiento (FE). Se incluyeron dos modalidades de TFD ambas radiadas con dicha luz, la primera empleó 16% MAL tópico, 3 horas de incubación, y la otra 8% MAL tópico cada 15 minutos durante 1 hora. Tratados con TFD-1 los casos de AK y BCC y con TFD-2 los casos de AV y FE.

En el estudio con AV, el número de IL y NIL disminuyó significativamente (p <0.001, p <0.05). Los porcentajes de pacientes satisfechos o muy satisfechos fueron del 89%. Para terminar, un año después los casos de AV se mantuvieron estables con una tendencia a la mejora.

MAL-luz roja vs MAL- IPL

Solo se ha incluido un estudio con estas características intervencionistas. Hong J et al. (35) lo llevaron a cabo en 20 pacientes con acné leve-moderado. Dichos participantes recibieron MAL facial que fue incubado 3 horas seguido de luz roja (22 J/cm²) en una mitad de la cara y con 8-10 J/cm² de IPL (530-750 nm) en la otra mitad. Se llevaron a cabo tres sesiones con intervalos de dos semanas. Posteriormente se siguieron a los pacientes hasta cuatro semanas desde la última intervención. Las IL y NIL se redujeron significativamente en ambos lados. El lado con luz roja mostró una mejor respuesta que el lado con IPL después del primer tratamiento.

ALA-luz azul

En el ensayo clínico de 266 pacientes incluido en la revisión sistemática de Barbaric J et al. (2) se compararon 4 intervenciones: 20% ALA vs. placebo (45 min de incubación) seguidos de 500 s o 1000 s de luz azul. No diferencias entre ALA 1000 s y placebo 1000 s, ni entre ALA 500 s y placebo 500s. Tampoco entre el resto de subgrupos. Según este estudio, todas las intervenciones demostraron una mejora en el grado de acné pero sin ninguna diferencia significativa entre ellas, por lo que la luz azul se muestra eficaz en el acné sin el requerimiento de ALA.

ALA-luz roja

Barbaric J et al. (2) incluyen un ensayo paralelo comparando 4 tratamientos con luz roja (633nm): ALA 20%, 15%, 10%, 5%. Se demostró globalmente que el 20% de ALA no era superior al 15%. Sin embargo el 20% ALA fue más efectivo que el 10% y que el 5%. Entre 15% y 20% no diferencias para IL ni para NIL. Tampoco diferencias para NIL entre 5% ALA y control.

Chen X et al. (28) dividieron aleatoriamente 50 pacientes en 2 grupos. Emplea ALA 20% y luz roja (633 nm, LED, 120 J/cm²) vs. luz roja exclusiva. Ambos tratamientos duraron 3 semanas. La tasa de eficacia total (TER) se definió como curación (>90% de las lesiones mejoraron) y excelente (60-89% de mejoría). El estudio fue completado por 24 pacientes en el grupo con 5-ALA y por 23 en el control. La TER del grupo de terapia fue significativamente mayor que la del grupo de control en las semanas 4 y 6. Se observaron efectos adversos en 12 pacientes del grupo de terapia y 2 pacientes del grupo control pero todos se curaron mediante un enfoque sintomático antes del final del estudio.

397 pacientes con acné moderado-severo-muy severo son tratados con 5% ALA tópico, 1 hora de incubación, seguido de luz LED (633 nm, 96/120 J/cm²) en el trabajo de Ma L et al. (33). La tasa efectiva general y según si el acné era moderado-severo-muy severo, fue de 82,1%, 71,6%, 79,6% y 88,2% respectivamente. La tasa aumenta significativamente y proporcionalmente a la severidad del acné (p<0,01). No hubo diferencias significativas en la eficacia entre pacientes que recibieron 3 o 4 sesiones. El número de IL y NIL se redujo gradualmente después de cada tratamiento y durante las ocho semanas siguientes. La máxima eficacia se obtuvo a las 8 semanas de completar el tratamiento.

ALA-luz roja vs doxiciclina más gel de adapaleno 0,1%

46 pacientes con acné facial inflamatorio moderado fueron evaluados en el trabajo de Nicklas C et al. (29). La mitad de los participantes recibieron 2 sesiones de TFD separadas por 2 semanas (20% ALA incubado 1,5 h seguido de luz roja, 37 J/ cm²) y los otros 23 recibieron doxiciclina de 100 mg/día más gel de adapaleno 0,1%. Se añadió el adapaleno a partir de la semana 6 en el grupo con ALA como terapia de mantenimiento hasta la semana 12. La reducción porcentual media en las NIL y las lesiones totales a las seis semanas fue significativamente mayor en el grupo de TFD. A las doce semanas hubo una reducción de las IL en el grupo con TFD del 84% contra el 74% que presentó el grupo no-TFD, así como una reducción del total de lesiones del 79% contra el 67% respectivamente. Por lo que TFD – ALA ofrece una prometedora alternativa al tratamiento del acné inflamatorio moderadamente severo, con una mayor efectividad que la combinación de doxiciclina y gel de adapaleno para reducir las NIL y totales a las 6 semanas. Hubo reducciones superiores a las 12 semanas con TFD-ALA-adapaleno en lesiones totales, NIL e IL.

ALA – IPL vs IPL sola

Ragab M et al. (30) y Shaaban D (32) et al. emplean ALA e IPL en sus trabajos.

En el de Ragab M et al. (30) aleatoriamente 15 pacientes recibieron TFD- 20% ALA con IPL y los otros 10 que formaban el grupo control IPL sola, ambos grupos con AV de leve a moderado. El primer grupo presentó mejoría significativa en las IL y en las comedogénicas, además, la reducción fue más pronunciada para las IL que para los comedones (73,4% vs 33,6%), sin embargo, el grupo con IPL exclusiva mostró una reducción del 18,9% de las IL y un 29,8% de los comedones. La reducción porcentual media desde el inicio hasta el final en las IL fue significativamente mayor en el grupo TFD-IPL ($p=0,012$). Deduciendo que tanto TFD-ALA- IPL, como IPL exclusiva, son modalidades eficientes y seguras para el acné vulgar con superioridad de TFD-ALA en la reducción de las IL.

Shaaban D et al.(32) emplearon un estudio de comparación intrapaciente para verificar esta eficacia. Todos los pacientes experimentaron una reducción en el número de lesiones en ambos lados del cuerpo. La reducción fue significativamente mayor en la zona con TFD que en la zona exclusiva tratada con IPL, deduciendo que la TFD es efectiva en el tratamiento de acné vulgar cuando combinamos ALA intralesional con IPL, dando resultados superiores que IPL exclusivo con mínimos y tolerables efectos secundarios y baja tasa de recurrencias.

Además uno de los ensayos clínicos incluido en el trabajo de Barbaric J et al. (2) también demuestra superioridad, en cuanto a la disminución de las IL y cambios de las NIL, con el uso de IPL- 10% ALA respecto a IPL sola.

Otras terapias

La aplicación del gel 3-butenyl-ALA (ALA-bu) usando la luz solar como fuente lumínica de la TFD se ha comparado con el uso exclusivo de luz solar para el acné facial formado por IL y NIL en el ensayo clínico de Kwon H et al. (27) en 46 pacientes.

Aleatoriamente se administró un 1,5% de ALA-bu o el gel placebo, cada dos días durante 12 semanas. La semana número 12 se evaluaron los efectos clínica e histológicamente. A la semana 12, las IL y NIL habían disminuido significativamente en un 58% y 34.1% en el grupo ALA-bu, respectivamente. En el análisis histopatológico, se observaron células inflamatorias atenuadas y las intensidades de inmunotinción para interleucina - 8, interleucina - 1 β , metaloproteinas de matriz - 9 y factor nuclear fosforilado - κ B se redujeron concomitantemente.

Por último, el empleo de micropartículas de oro más luz se ha demostrado superior que la luz exclusiva. Reduce las IL del acné vulgar a las semanas 6, 10 y 14 tras la última sesión terapéutica en 51 pacientes, pero existe una falta de datos, tal y como indican Barbaric J et al. (2) en su revisión.

Efectos adversos

En cuanto a efectos adversos, Chen X et al. (28). informaron de su presencia en 12 pacientes del grupo de terapia y en 2 del grupo control detallados en la **tabla 6** del Anexo. Todos los efectos adversos se curaron mediante un enfoque sintomático antes del final del estudio. Barbaric J et al. (2) detallaron la existencia de ampollas y la no presencia de cicatrices (calidad de la evidencia muy baja). Ragaab M. et al (30) evidenciaron la presencia de dolor tolerable en todos los pacientes que terminaba al concluir con la iluminación, ardor también tolerable tras

fotosensibilizante, así como eritema e hiperpigmentación transitoria. Generalmente, el resto de estudios documentaron efectos adversos muy leves con posibilidad de tratamiento, inexistentes o no hicieron referencia a ellos.

Calidad de la evidencia científica de los estudios

De acuerdo con el sistema GRADE, la calidad científica predominante de los estudios incluidos en esta revisión está entre baja y alta con una distribución similar, tal como se muestra en la **tabla 5**.

Tabla 5: Calidad de la evidencia científica de los estudios incluidos según el sistema GRADE

Estudios experimentales incluidos	Calidad de la evidencia
Seo H et al. (25)	Moderada
Hong J et al. (35)	Baja
Barbaric J et al. (2)	Alta
Parisier D et al. (26)	Alta
Chen X et al. (28)	Moderada
Ma L et al. (33)	Baja
Nicklas C et al. (29)	Alta
Ragab M et al. (30)	Moderada
Shaaban D et al. (32)	Baja
Martinez P et al. (34)	Baja
Kwon H et al. (27)	Moderada
Choi S et al. (31)	Baja

DISCUSIÓN

Considerando las limitaciones en la evidencia disponible sobre el tratamiento con terapia fotodinámica en el acné vulgar, resulta difícil establecer la eficacia de cada intervención, ya que la comparación entre ellas no es fácil, dadas las importantes variaciones metodológicas observadas.

Identificamos el mayor conjunto de información para la TFD - MAL y luz roja, donde parece haber un claro uso de 80 mg g⁻¹ MAL. Ha mostrado diferencias significativas frente a placebo y luz roja para las IL cuando se sigue de luz a 653 nm y a una dosis de 37 J/cm² (26), además uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Barbaric J et al. que empleó 160 mg g⁻¹ de MAL mostró también una reducción significativa para las IL, pero no todos los trabajos siguieron esta línea, ya que también aparecen resultados contradictorios con la misma dosis de MAL(2). Esta misma revisión, incluye otra terapia que compara 4 tratamientos de 80 mg g⁻¹ MAL, seguido de luz roja 25 J/cm² o 37 J/cm² en el que no podemos concluir que la dosis de 37 J/cm² sea más eficaz. El estudio de Martínez P et al. (34) también usó MAL al 8% pero al no tener un grupo de control, la calidad de la evidencia es baja. Por lo tanto, no podemos asegurar que concentración de MAL y que dosis de luz roja son las óptimas para tratar el acné, pero hay evidencias para apoyar que este tratamiento es eficaz en esta patología.

Los trabajos de Seo H et al. (24) y el de Choi S et al. (31) evaluaron la eficacia y seguridad de la TFD usando ICG demostrando, en el primero de ellos, una reducción de las lesiones significativa en las pápulas y pústulas pero no en los nódulos ni en los quistes, aunque la tendencia fue a disminuir. Además, se ha comprobado que cinco sesiones de TFD son más eficaces que tres. Sin embargo, no podemos dejar de prestar atención a que la calidad de la evidencia de estos estudios es moderada-baja ya que incluso en uno de ellos no se llevó a cabo

la documentación de efectos secundarios, por lo que dicho fotosensibilizante requiere de más evaluaciones.

Respecto al ALA hemos incluido estudios que emplean tanto luz azul como luz roja. La revisión sistemática de Barbaric J et al. (2) demuestra que la luz azul con ALA mejora el grado de acné pero no se muestra superior a la luz azul por si sola.

Tres estudios combinaron luz roja con diferentes porcentajes de ALA: 20%, 15%, 10% y 5% (2) (33)(28). Todos ellos demostraron eficacia en acné, tanto IL como NIL, y en pacientes con acné grave utilizando fluencias de hasta 120 J/cm², aunque la calidad de la evidencia de alguno de los estudios fue baja. Resulta relevante que ha demostrado ser más eficaz que la combinación de adapaleno con doxiciclina (29), tratamientos que se encuentran en las Guías Clínicas Europeas y Americanas del Tratamiento del Acné (38)(39).

Hemos incluido tres estudios que comprueban la eficacia, en este caso, de IPL con ALA y no con MAL, y en todos se ha mostrado la superioridad de la combinación, frente a la luz sola, sobre todo para las lesiones inflamatorias. La calidad de la evidencia es moderada-baja (30)(32)(2). En cuanto al empleo de MAL con IPL solo se ha tenido en cuenta el estudio de Hong J et al. (35) y no se ha mostrado superior a la luz roja (22 J/cm²) para reducir el acné, debemos tener en cuenta que la calidad de su evidencia es baja.

Incluimos otros fotosensibilizadores, el 3-butenyl- ALA al 1.5% más luz solar mostrándose como una opción viable para la terapia del acné (27) y las micropartículas de oro más luz(2) pero necesitan mayor evidencia científica.

Como principales fortalezas de esta revisión se incluyen una búsqueda exhaustiva de todos los estudios elegibles, los métodos rigurosos esperados por la Colaboración Cochrane en la extracción, análisis y síntesis de datos, así como la evaluación del riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia utilizando el enfoque GRADE. Se han incluido una gran variedad de intervenciones (diferentes fotosensibilizantes, longitudes de onda, dosis de luz, número de sesiones, frecuencia de aplicación), pacientes y grupos de comparación, pero aun así existen muchas posibles combinaciones que no se realizaron en los estudios aquí incluidos. Además, la falta de datos sobre alguna de las características anteriores limita nuestra capacidad de evaluar completamente el impacto en el resultado terapéutico. Los factores importantes que deben considerarse en el contexto de la generalización son la edad y la gravedad del acné. El riesgo general de sesgo alto y poco claro en la mayoría de los estudios, junto con un informe deficiente en general, así como el sesgo de publicación y la exclusión de estudios en idioma diferente del inglés y el español, puede haber introducido un sesgo en nuestra evaluación de algunos estudios.

CONCLUSIONES

La TFD se presenta como una buena alternativa en el tratamiento convencional del acné vulgar, siendo:

1. Su eficacia más relevante en el acné severo.
2. Produce una reducción más significativa de las lesiones inflamatorias que de las no inflamatorias.
3. La combinación de luz roja y ALA o MAL es la combinación con mayor evidencia en el tratamiento del acné mediante TFD.
4. La TFD no ha mostrado efectos secundarios graves a corto plazo en el tratamiento del acné.
5. Se requieren estudios con un periodo de seguimiento más largo para identificar posibles recurrencias y efectos secundarios a largo plazo.
6. Aunque la TFD con ALA y luz roja se ha mostrado más eficaz que la combinación de doxiciclina y adapaleno, consideramos conveniente la realización de más trabajos que comparen la TFD con los tratamientos habituales del acné para que llegue a incluirse en las guías clínicas de tratamiento de esta enfermedad.
7. Se refuerza la necesidad de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que confirmen la eficacia de cada uno de estos tratamientos y estandaricen el protocolo más adecuado para poder garantizar un adecuado nivel de evidencia en términos de eficacia y seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang JH, Yoon JY, Kwon HH, Min S, Moon J, Suh DH. Seeking new acne treatment from natural products, devices and synthetic drug discovery. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 2017;9(1):e1356520. Available from: <https://doi.org/10.1080/19381980.2017.1356520>
2. Barbaric J, Abbott R, Posadzki P, Car M, Gunn LH, Layton AM, et al. Light therapies for acne: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. Vol. 178, *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 61–75.
3. Norris Squirrell F, Pereira M. 308 Caso Clínico. Vol. 61, *Dermatología Revista Mexicana*. Medigraphic; 2017. p. 308-311.
4. Gold M. Efficacy of lasers and PDT for the treatment of acne vulgaris. Vol 12, *Skin Therapy Lett*; 2007. p. 1-9. Available from: <https://www.skintherapyletter.com/acne/lasers-pdt/>
5. Abrahamse H, Hamblin MR. New photosensitizers for photodynamic therapy. Vol. 473, *Biochemical Journal*. Portland Press Ltd; 2016. p. 347–64.
6. Wan MT, Lin JY. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology [Internet]. Vol. 7, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. Dove Medical Press Ltd.; 2014. p. 145–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24899818>
7. Espino Ordóñez GA. Terapia fotodinámica: caballos de Troya moleculares en la lucha contra el cáncer – UBUInvestiga. [Internet]. En: Concurso de artículos de divulgación científica de la Universidad de Burgos: FECYT; 2018. [cited 2020 Mar 10]. Available from: <https://ubuinvestiga.ubu.es/terapia-fotodinamica-caballos-de-troya-moleculares-en-la-lucha-contra-el-cancer/>
8. Akamatsu H, Horio T. The Possible Role of Reactive Oxygen Species Generated by Neutrophils in Mediating Acne Inflammation. *Dermatology* [Internet]. 1998 [cited 2020 Mar 10];196(1):82–5. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/17876>
9. Kick G, Messer G, Goetz A, Plewig G, Kind P. Photodynamic therapy induces expression of interleukin 6 by activation of AP-1 but not NF-kappa B DNA binding. *Cancer Res* [Internet]. 1995 Jun 1 [cited 2020 Mar 10];55(11):2373–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7757989>
10. Wen X, Li Y, Hamblin MR. Photodynamic therapy in dermatology beyond non-melanoma cancer: An update. Vol. 19, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. Elsevier B.V.; 2017. p. 140–52.
11. Gracia Cazaña T, Gilaberte Calzada Y. Luz y terapia fotodinámica en el acné. En: López Estebaranz JL. *Acné : novedades terapéuticas y tratamientos cosméticos*. 1ª. España: aula médica S.L.; 2018. p. 29-42.
12. Kim M, Jung HY, Park HJ. Topical PDT in the treatment of benign skin diseases: Principles and new applications. Vol. 16, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2015. p. 23259–78.
13. Ormond AB, Freeman HS. Dye sensitizers for photodynamic therapy [Internet]. Vol. 6, *Materials*. 2013 [cited 2020 Mar 4]. p. 817–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28809342>
14. Kennedy JC, Pottier RH. New trends in photobiology. Endogenous protoporphyrin IX, a

- clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. Vol. 14, *Journal of Photochemistry and Photobiology, B: Biology*. 1992. p. 275–92.
15. Gaullier J -M, Gèze M, Santus R, Melo TS e., Mazière J -C, Bazin M, et al. Subcellular localization of and photosensitization by protoporphyrin IX in human keratinocytes and fibroblasts cultivated with 5- aminolevulinic acid. *Photochem Photobiol* [Internet]. 1995;62(1):114–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7638255>
 16. Plewinska M, Desnick R, Holmberg L, Plewinska M, Thunell S, Wetmur J. delta-Aminolevulinatase deficient porphyria: identification of the molecular lesions in a severely affected homozygote. *Am J Hum Genet*. 1991;(49):167–74.
 17. Pinto CS, García-Huidobro IR, Hasson AN, Leve Moderado I. TRABAJO ORIGINAL Terapia Fotodinámica con Metil Aminolevulinato y Ácido 5-Aminolevulínico en Acné. Vol. 26, *Rev. Chilena Dermatol*. 2010;26(1): 25-29.
 18. De Medicina F, Baladrón González V, María D, Gasco DC, David G, Valverde P, et al. Tesis Doctoral: Uso del verde de indocianina (limón) en el período perioperatorio de la cirugía hepática: detección de la insuficiencia hepática precoz. En: *E-Prints Complutense*. Madrid; 2018. Available from: <https://eprints.ucm.es/47080/1/T39774.pdf>
 19. Spaepen S, Vanderleyden J. Auxin and plant-microbe interactions. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(4):1–13.
 20. Sorbellini E, Rucco M, Rinaldi F. Photodynamic and photobiological effects of light-emitting diode (LED) therapy in dermatological disease: an update. Vol. 33, *Lasers in Medical Science*. Springer London; 2018. p. 1431–9.
 21. Friedmann DP, Goldman MP, Fabi SG, Guiha I. The effect of multiple sequential light sources to activate aminolevulinic Acid in the treatment of actinic keratoses: a retrospective study. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2014;7(9):20–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25276272>
 22. Opel DR, Hagstrom E, Pace AK, Sisto K, Hirano-Ali SA, Desai S, et al. Light-emitting diodes: A brief review and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015 Jun 1;8(6):36–44.
 23. Jagdeo JR, Adams LE, Brody NI, Siegel DM. Transcranial Red and Near Infrared Light Transmission in a Cadaveric Model. *PLoS One*. 2012 Oct 15;7(10):e 47460. doi:10.1371/journal.pone.0047460.
 24. Chaves ME de A, Piancastelli ACC, de Araújo AR, Pinotti M. Effects of low-power light therapy on wound healing: LASER x LED. Vol. 89, *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2014. p. 616–23.
 25. Seo H-M, Min H-G, Kim H-J, Shin J-H, Nam S-H, Han K-S, et al. Effects of repetitive photodynamic therapy using indocyanine green for acne vulgaris. *Int J Dermatol* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2020 May 25];55(10):1157–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ijd.13258>.
 26. Pariser DM, Eichenfield LF, Bukhalo M, Waterman G, Jarratt M, Bhatia A, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolaevulinatase 80 mg g⁻¹ for severe facial acne vulgaris: A randomized vehicle-controlled study. *Br J Dermatol*. 2016 Apr 1;174(4):770–7.
 27. Kwon HH, Moon KR, Park SY, Yoon JY, Suh DH, Lee JB. Daylight photodynamic therapy

- with 1.5% 3-butenyl 5-aminolevulinic acid gel as a convenient, effective and safe therapy in acne treatment: A double-blind randomized controlled trial. *J Dermatol*. 2016 May 1;43(5):515–21.
28. Chen X, Song H, Chen S, Zhang J, Niu G, Liu X. Clinical efficacy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of moderate to severe facial acne vulgaris. *Exp Ther Med*. 2015 Sep 1;10(3):1194–8.
 29. Nicklas C, Rubio R, Cárdenas C, Hasson A. Comparison of efficacy of aminolevulinic acid photodynamic therapy vs. adapalene gel plus oral doxycycline for treatment of moderate acne vulgaris—A simple, blind, randomized, and controlled trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019 Jan 1;35(1):3–10.
 30. Ragab MA, Hussein TM, Salem MA. Photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light against intense pulsed light alone in the treatment of acne vulgaris. *J Egypt Women's Dermatologic Soc*. 2014 Sep;11(3):173–80.
 31. Choi SH, Seo JW, Kim KH. Comparative study of the bactericidal effects of indocyanine green- and methyl aminolevulinic acid-based photodynamic therapy on *Propionibacterium acnes* as a new treatment for acne. *J Dermatol*. 2018 Jul 1;45(7):824–9.
 32. Shaaban D, Abdel-Samad Z, El-Khalawany M. Photodynamic therapy with intralesional 5-aminolevulinic acid and intense pulsed light versus intense pulsed light alone in the treatment of acne vulgaris: A comparative study. *Dermatol Ther*. 2012 Jan;25(1):86–91.
 33. Ma L, Xiang LH, Yu B, Yin R, Chen L, Wu Y, et al. Low-dose topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of different severity of acne vulgaris. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2013 Dec;10(4):583–90.
 34. Martínez-Carpio PA, Alcolea-López JM, Vélez M. Efficacy of photodynamic therapy in the short and medium term in the treatment of actinic keratosis, basal cell carcinoma, acne vulgaris and photoaging: Results from four clinical trials. *Laser Ther*. 2012;21(3):199–208.
 35. Hong JS, Jung JY, Yoon JY, Suh DH. Acne treatment by methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy with red light vs. intense pulsed light. *Int J Dermatol* [Internet]. 2013 May [cited 2020 Mar 20];52(5):614–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23046014>
 36. O'Brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ. The Leeds revised acne grading system. *J Dermatolog Treat*. 1998;9(4):215–20.
 37. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp*. 2014 Feb 1;92(2):82–8.
 38. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. Vol. 26, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 2012. p. 1–29.
 39. Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, Bowe WP, Graber EM, et al. FROM THE ACADEMY Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016 [cited 2020 May 24];74:945–973.e33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>

ANEXO

Tablas adicionales con las características metodológicas, resultados, efectos adversos y conclusiones de los estudios incluidos en la revisión sistemática. Ordenados por fecha de publicación empezando por los más recientes.

Tabla 6: Resumen de los estudios clínicos de TFD en acné incluidos en la revisión sistemática.

Autores y año de publicación	Tipo de estudio	Población	Intervención: Terapia fotodinámica	Seguimiento	Resultados	Efectos adversos	Conclusiones
Nicklas C et al. 2019(29)	Ensayo simple, ciego, controlado y aleatorizado.	46. Acné facial inflamatorio moderado.	20% ALA ¹ (1,5h) seguido de luz roja (37 J/cm ²) 2 sesiones separadas de 2 semanas vs. doxiciclina 100 mg/día más gel de adapaleno 0,1%. Dos grupos de 23 pacientes. Semana 6 grupo ALA empezó con adapaleno.	12 semanas	Reducción IL ² en grupo – TFD ³ del 84% vs. 74% del grupo no-TFD. Reducción total de lesiones 79% vs. 67%	No efectos adversos graves.	TFD - ALA tiene una eficacia superior que la combinación doxiciclina - adapaleno para NIL ⁴ y totales a las 6 semanas. Reducción a las 12 semanas IL con TFD - ALA-adapaleno.
Choi S et al. 2018(31)	Ensayo clínico prospectivo in vitro seguido de una serie de casos.	21. Acné leve-severo.	ICG ⁵ seguido de LED ⁶ (805 nm vs. 830 nm)	No determinado	No diferencia estadísticamente significativa entre láser de 805 nm y 830 nm. Se identificaron efectos bactericidas de la TFD – ICG y LED.	No documentados.	La TFD-ICG tiene efecto bactericida y eficacia clínica.

Abreviaturas: ¹ALA: ácido aminolevulinico; ²IL: lesiones inflamatorias; ³TFD: terapia fotodinámica; ⁴NIL: lesiones no inflamatorias; ⁵ICG: verde de indocianina; ⁶LED: diodos emisores de luz.

Tabla 6: continuación

Autor y año de publicación	Tipo de estudio	Población	Intervención: Terapia fotodinámica	Seguimiento
Barbaric J et al. 2018(2)	Revisión sistemática: 71 ensayos clínicos controlados y aleatorizados.	1726. Acné moderado-severo.	1-80 mg g ⁻¹ MAL ¹ vs. placebo seguidos de luz roja. 4 sesiones. 2-160 mg g ⁻¹ MAL seguido de luz (630 nm) vs. no tratamiento. 2 sesiones. 3- 80 mg g ⁻¹ MAL seguido de luz roja 25 J/cm ² vs. 37 J/cm ² (con o sin oclusión). 4 sesiones. 4- ALA ² 20% vs. placebo seguidos de 500 s o 1000 s de luz azul. 5- ALA 10% vs. placebo seguidos de IPL ³ . 4 sesiones. 6- ALA 20% y PDL ⁴ vs. no tratamiento. 3 sesiones. 7- ALA 20%, 15%, 10%,5% seguidos de luz roja vs. placebo. 8- Micropartículas de oro vs. placebo seguidas de luz láser no determinada. 3 sesiones separadas 2 semanas.	1-6 semanas. 2-12 semanas. 3-12 semanas. 4- 3 semanas. 5- 8 semanas. 6-10 semanas. 7-24 semanas. 8-14 semanas.

Abreviaturas: ¹MAL: metilaminolevulinato; ²ALA: ácido aminolevulinico; ³IPL: Luz pulsada intensa; ⁴PDL: Láser de colorante pulsado.

Tabla 6: continuación

Autor y año de publicación	Resultados	Efectos adversos	Conclusiones
Barbaric J et al. 2018	<p>1-TFD¹-MAL² no superior a luz roja sola para IL³ y NIL⁴ (moderada evidencia).</p> <p>2-Reducción significativa en IL a las 8 y 12 semanas. No diferencia para las NIL.</p> <p>3-No diferencias estadísticamente significativas en IL/NIL a las 12 semanas. Dos brazos del ensayo incluyeron 80 mg g⁻¹ TFD - MAL y 40 mg g⁻¹ TFD - MAL sin diferencias significativas.</p> <p>4- No diferencias entre ALA⁵ 1000 s y placebo 1000 s ni entre ALA 500 s y placebo 500 s, ni entre el resto de subgrupos.</p> <p>5- TFD - ALA superior a luz sola en disminución de IL y cambios porcentuales NIL.</p> <p>6- Diferencias significativas en cambio de IL en el lado tratado a las 4 semanas. No diferencias significativas en pústulas, quistes ni NIL. A las 10 semanas ninguna diferencia significativa.</p> <p>7- Reducción mayor en IL y NIL con TFD-ALA que placebo en todos los subgrupos. 20% de ALA no superior a 15% pero más efectivo que 10% y 5%. No diferencias en IL entre 15% y 20% (el resto sí). No diferencias significativas entre 5% de ALA y control.</p> <p>8- Reducción superior en IL a las 6,10 y 14 semanas con la TFG-micropartículas de oro.</p>	Ampollas. No cicatrices. Baja evidencia.	No conclusiones firmes para guiar las decisiones en la práctica (evidencia limitada). Bienvenidos estudios más sólidos y bien planificados con mayores tamaños de muestra que comparen la efectividad de los tratamientos comunes para el acné con las terapias con luz.

Abreviaturas: ¹TFD: terapia fotodinámica; ²MAL: metilaminolevulinato; ³IL: Lesiones inflamatorias; ⁴NIL: Lesiones no inflamatorias; ⁵ALA: ácido aminolevulínico

Tabla 6: continuación

Autor y año de publicación	Tipo de Estudio	Población	Intervención: Terapia fotodinámica	Seguimiento	Resultados	Efectos adversos	Conclusiones
Pariser D et al. 2016(26)	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupo control.	153 Acné moderado-severo.	80 mg g ⁻¹ MAL ¹ en 100 pacientes vs. placebo en 53 seguido de luz roja (653 nm fluencia 37 J/cm ²). 4 sesiones separadas por 2 semanas.	12 semanas	Reducción significativa de IL ² pero no NIL ³ con TFD ⁴ - MAL. Tasas de éxito mayores con TFD - MAL que con placebo (44% frente a 26%, p=0.013).	Dolor bajo y manejable pausando brevemente la iluminación. Eritema y dolor igual en todas las intervenciones	La TFD - MAL 80 mg g ⁻¹ y luz roja es más eficaz que placebo en IL pero no en NIL de acné.
Seo H et al. 2016(25)	Ensayo clínico aleatorizado.	47. Acné severo.	ICG ⁵ 0,1% 30 min y PDL ⁶ (25% a 810 nm y 75% a 940 nm, 18-22 J/cm ²). 3 vs. 5 sesiones.	2 semanas	Reducción de pápulas/ pústulas fue mayor con 5 sesiones de TFD - ICG que con 3 (p< 0,01). Reducción nódulos /quistes (p= 0,066).	Mínimo eritema	5 sesiones de TFD - ICG y láser de diodo de pulso largo redujo las IL.

Abreviaturas: ¹MAL: metilaminolevulinato; ²IL: lesiones inflamatorias; ³NIL: lesiones no inflamatorias; ⁴TFD: terapia fotodinámica; ⁵ICG: verde de indocianina; ⁶PDL: láser de diodo de pulso largo.

Tabla 6: continuación

Autor y año de publicación	Tipo de estudio	Población	Intervención: Terapia fotodinámica	Seguimiento	Resultado	Efectos adversos	Conclusiones
Kwon H et al. 2016(27)	Ensayo controlado aleatorio doble ciego.	46. Acné inflamatorio y no inflamatorio.	1,5% de ALA-bu ¹ vs. gel placebo. Cada 2 días, 12 semanas.	12 semanas	Reducción significativa de IL ² (58%) y NIL ³ (34,1%) en el grupo ALA-bu. Todos los hallazgos se redujeron en el análisis histopatológico.	22% de los pacientes efectos leves (eritema transitorio y/o sequedad)	TFD ⁴ con ALA-bu y luz solar se muestra superior que luz solar exclusiva para reducir acné.
Chen X et al. 2015(28)	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	50. Acné moderado – severo.	Solución ALA ⁵ 20% 1,5h vs. no – ALA seguidos de 20 min de luz roja (LED ⁶ , 633nm a 120 J/cm ²). 1 vez/semana, 3 semanas.	6 semanas	TER ⁷ en grupo terapia: 54,2% a las 2 semanas, 75% a las 4 y 83,3% a las 6. Significativamente mayor que grupo control en semanas 4 (p=0.028) y 6 (p= 0.045).	Grupo terapia: sensación de ardor (n = 7), hiperpigmentación transitoria (n= 3), lesiones agudas acné (n= 2). Grupo control: rubor, sequedad (n=2).	La TFD- ALA con luz roja es más eficaz que luz exclusiva para acné facial moderado - severo.
Ma L et al. 2014(33)	Estudio cuasi experimental antes-después.	397 Acné moderado-severo-muy severo.	ALA 5% tópico (durante 1h) seguido de luz LED (633 nm, 96-120 J/cm ²) 3-4 sesiones.	8 semanas	TER: 82,1 %. AV ⁸ moderado: 71,6%; severo: 79,6%; muy severo: 88,2%. No diferencias significativas 3 - 4 sesiones. IL y NIL se redujeron. Máxima eficacia a las 8 semanas.	Leves no determinados.	TFD - 5% ALA (1h) seguido de luz roja (3 sesiones) es eficaz en acné inflamatorio y nodular.
Ragab M et al. 2014(30)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	25 Acné facial leve-moderado.	15 pacientes TFD-ALA 20% tópico –IPL ⁹ (1 h) a 10-12 J/cm ² vs. 10 pacientes IPL sola. 2 sesiones separadas por 2 semanas.	8 semanas	TFD-IPL reducción 73,4 % IL vs. 33,6% comedones. IPL un 18,9% IL y 29,8% comedones. Reducción IL significativamente mayor con TFD-IPL (p=0,012).	20% dolor grave con TFD ALA (p=0.015). Ardor tolerable. Eritema e hiperpigmentación transitoria sin diferencias. No infecciones, erupción acneiforme, ni cicatrices	Superioridad de TFD – ALA con IPL frente a solo IPL en la reducción de las IL.

Abreviaturas: ¹ALA- bu: 3 butenyl ácido aminolevulinico; ²IL: lesiones inflamatorias; ³NIL: lesiones no inflamatorias; ⁴TFD: terapia fotodinámica; ⁵ALA: ácido aminolevulinico; ⁶LED: diodos emisores de luz; ⁷TER: tasa de eficacia total; ⁸AV: acné vulgar; ⁹IPL: láser con luz pulsada intensa.

Tabla 6: continuación

Autor y año de publicación	Tipo de estudio	Población	Intervención: Terapia fotodinámica	Seguimiento	Resultados	Efectos adversos	Conclusiones
Hong J et al. 2013(35)	Estudio cuasi experimental antes-después.	20. Acné leve-moderado.	MAL ¹ (3 h) seguido de lámpara LED ² 630 nm 22 J/cm ² en la mitad de la cara vs. 8-10 J/cm ² de IPL ³ en la otra mitad. 3 sesiones separadas por 2 semanas.	4 semanas	Las IL ⁴ y NIL ⁵ se redujeron significativamente en ambos lados. Luz roja mejor respuesta que IPL después del primer tratamiento.	No efectos adversos graves.	MAL – TFD ⁶ con luz roja e IPL son seguros. La luz roja mostró una respuesta más rápida. Ambos resultados satisfactorios.
Martínez P et al. 2012(34)	4 estudios cuasi experimentales antes-después.	20. Acné inflamatorio y no inflamatorio.	8% MAL tópico durante 1h seguido de LED de 633nm, 105 J/cm ² . 3 sesiones separadas por 2 semanas.	4 semanas y al año.	Número IL y NIL disminuyó significativamente (p <0.001, p <0.05). Porcentajes pacientes satisfechos o muy satisfechos: 89%	Ninguno fue documentado (dolor, eritema, edema, post-inflamación, hipo/hiperpigmentación, cicatrices...) durante la post-intervención. Tendencia a la mejora/estabilidad del acné.	Los procedimientos TFD – MAL utilizados produjeron resultados eficaces, seguros y satisfactorios en acné a corto y mediano plazo.

Abreviaturas: ¹MAL: metilaminolevulinato; ²LED: diodos emisores de luz; ³IPL: luz pulsada intensa; ⁴IL: lesiones inflamatorias; ⁵NIL: lesiones no inflamatorias; ⁶TFD: terapia fotodinámica.