



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

***“Biosíntesis del grupo hemo como precursor de la
Terapia fotodinámica: una alternativa en el
tratamiento del cáncer”***

TESINA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Química Farmacéutica Bióloga

PRESENTA:

María Ixel Contreras Fuentes

DIRECTOR:

Dr. Enrique Morales Ávila



Toluca Estado de México, Noviembre 2024

Índice

Lista de abreviaturas	vi
Resumen.....	1
1. Introducción	2
1.1. Objetivo General	2
1.2. Material y métodos	2
1.3. Diagrama de Flujo	2
1.4. Importancia de la temática	3
1.5 Planteamiento del problema	4
1.6. Métodos y técnicas de investigación empleadas	6
2. Desarrollo temático	7
2.1. Síntesis hemo y terapia fotodinámica	7
2.2. Terapia fotodinámica	11
2.3. Efecto de la TFD a nivel celular	11
2.4. Mecanismos de la TFD para inducir la regresión tumoral	12
2.5. Reacción fotodinámica	13
3. Formación de oxígeno singlete	13
4. Fuente de radiación: Luz	14
5. Fotosensibilizadores	16
5.1. Características fotoquímicas y fotobiológicas de un FS óptimo	18
5.2. Clasificación por mecanismo de acción	18
5.3. Historia de los fotosensibilizadores	19
5.3.1. Fotosensibilizadores de primera generación	19
5.3.2. Fotosensibilizadores de segunda generación	21
5.3.3. Clorinas y bacterioclorinas	22
5.3.4. Ftalocianinas	23
5.3.5. Derivados de los porfíricos y las texafirinas	24
5.3.6. Fotosensibilizadores no porfirínicos	26
5.3.7. Representantes de la familia de los xantenos	27
5.3.8. Antraquinonas y cianinas	28
5.3.9. Fotosensibilizador endógeno	30
5.4.0. Fotosensibilizadores de tercera generación	31

5.4.1. Fotosensibilizadores acarreados en LDL	32
6. Formulaciones para el transporte de fotosensibilizadores	35
6.1. Nanotubos de carbono	38
6.2. Grafeno.....	39
6.3. Otras estructuras.....	40
6.4. Liposomas	41
6.5. Micelas.....	43
6.6. Dendrimeros	44
6.7. Clasificación por composición (función de su naturaleza)	45
6.8. Inorgánica	46
6.9. Quantum dots (Puntos cuánticos QD).....	47
7. Nanomedicina	48
7.1. Sistemas de liberación de respuesta fotodinámica.	50
7.2. SNEEDS	51
7.3. rHDL, Transporte de colesterol y utilidad.....	52
8. Formulaciones en etapas preclínicas de Formulaciones liposomales	53
8.1 Ftalocianina de Zinc (II) (ZnPc).....	53
8.2. Meso-tetra (4-N-metilpiridil) porfina (TMPyP)	54
8.3. BODIPYs.....	55
8.4. PS y sistemas de coadministración de medicamentos	56
9. Otras formulaciones	58
9.1. CGP55847®	58
9.2. Porfirinas y clorinas	59
9.3. Ftalocianinas (Pc).....	60
9.4. Bodipy o 4,4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s- indaceno.....	61
9.5. Rosa de bengala	62
Tabla 13. Rosa de bengala (Ghosh et al., 2019).....	62
9.6. Liposomas dirigidos a vasos	62
Tabla 14. Liposomas dirigidos a vasos (Ghosh et al., 2019).....	63
10. Formulaciones en etapas clínicas	64
11. PS liposomal comercial	66
11.1. Verteporfina.....	66
11.2. Foslip® y Fospeg®	67
11.3. Protoporfirina IX (PpIX).....	68
12. PS y sistemas de coadministración de medicamentos	69

13. Patentes	75
14. Principales FS comerciales y en fase clínica.	77
3. Discusión.....	79
4. Conclusiones	88
5. Perspectivas.....	89
6. Bibliografía	90

Índice de figuras

Figura 1. Síntesis del grupo hemo (Erazo-Narváez et al., 2019).....	8
Figura 2. Mecanismo de acción de la TFD. El Fotosensibilizador, el oxígeno y la luz (Truchado, 2019).	11
Figura 3. Efectos de la TFD a nivel celular (Truchado, 2019).....	12
Figura 4. Mecanismos de la TFD para inducir la regresión tumoral (Truchado, 2019).....	12
Figura 5. Esquema de la formación de oxígeno singlete (Pascual, 2022).....	14
Figura 6. Comparación de propiedades entre fuente de luz láser y LED: a) Dispersión en longitud de onda, b) dispersión en ancho de haz, c) colimación del haz de un LED (Galache, 2023).....	15
Figura 7. Espectro de absorción UV-Vis de la PpIX (Macharete, S/D).....	17
Figura 8. Profundidad de penetración de la luz según la longitud de onda (Moreno et al., 2017)...	17
Figura 9: Estructuras de posibles fotosensibilizadores de segunda generación (Arad et al., 2016). 22	
Figura 10: Clorinas y bacterioclorinas (Vara, 2017).....	23
Figura 11: Ftalocianinas (Vara, 2017).	24
Figura 12. Porfíricos (1), Texafirinas (2) (Vara, 2017).	25
Figura 13. Fotosensibilizadores porfirínicos (Vara, 2017).....	25
Figura 14. Fs tiazínicos Azul de Metileno y Azul de Toluidina (Vara, 2017).	26
Figura 15. Xantenos (Vara, 2017).....	27
Figura 16: Estructuras de xanteno (Maia et al., 2021).....	28
Figura 17: Estructuras químicas (Malik et al., 2016).....	29
Figura 18. Antraquinonas y cianinas (Vara, 2017).	30
Figura 19. PpIX (Vara, 2017).	30
Figura 20. ALA y sus derivados (Vara, 2017).	31
Figura 21. Tipos de nanomateriales (Silva et al., 2022).....	36
Figura 22. Formulaciones representativas de fotosensibilizadores (Gómez, 2023).....	37
Figura 23. Estructura de nanotubos (Sáenz et al., 2017).....	38
Figura 24. Estructura del grafeno (Sáenz et al., 2017).....	39
Figura 25. Otras estructuras (López-Zalduendo, 2017).	40
Figura 26. Nanodiamante (López-Zalduendo, 2017).....	40

Figura 27. Liposoma y corte de la bicapa lipídica (López et al., 2022).....	41
Figura 28. Fabricación de liposomas (Vara, 2017).....	43
Figura 29. Representación en dos dimensiones de un dendrímero (Igartúa, 2019).	44
Figura 30. Dendrímeros desde la G0 a G10. (Igartúa, 2019).	44
Figura 31. Representación de los dendrímeros PAMAM generación 4.0 y 4.5 (Igartúa, 2019).....	45
Figura 32. Nanopartículas sólidas empleados en el desarrollo de Fs de tercera generación. (Vara, 2017).	47
Figura 33. Puntos cuánticos (Pleskova et al., 2018).....	48
Figura 34. Nanomateriales de carbono en medicina (López-Zalduendo, 2017).	48
Figura 35. Escala de medidas nanopartículas (Siri, 2019).	49
Figura 36. Estrategias para mejorar la solubilidad de Fármacos poco solubles (Santiago et al., 2019).	50
Figura 37. ZnPc (Truchado, 2019).....	54
Figura 38. TMPyP (Truchado, 2019).....	55
Figura 39. Estructura general de un BODIPY (Truchado, 2019).....	56
Figura 40. Imagen de liposomas de porfirina-fosfolípido.....	57
Figura 41. BPD-MA (Ghosh et al., 2019).	65
Figura 42. Verteporfina.....	66
Figura 43. Temoporfin.	67
Figura 44: (a) PpIX, (b) Levulan®, (c) Metvix®	69
Figura 45. INEGI. Estadísticas de mortalidad.....	80
Figura 46. INEGI. Estadísticas de mortalidad 2020.....	81
Figura 47. INEGI. Estadísticas de mortalidad 2020.....	81

Índice de tablas

Tabla 1. Pasos síntesis del grupo hemo (Lecturio.com, 2022).....	10
Tabla 2. Agentes fotosensibilizadores (Sirra et al., 2015).....	34
Tabla 3. Nanotubos de carbono (CNT) (Gómez, et al 2023).	38
Tabla 4. Clasificación de los liposomas por sus características (López et al., 2022).....	42
Tabla 5. Ftalocianina de Zinc (II) (ZnPc) (Truchado, 2019).....	54
Tabla 6. Meso-tetra (4-N-metilpiridil) porfina (TMPyP) (Truchado, 2019).....	55
Tabla 7. BODIPYs (Truchado, 2019).	56
Tabla 8. PS y sistemas de coadministración de medicamentos (Ghosh et al., 2019).....	58
Tabla 9. CGP55847® (Ghosh et al., 2019).	59
Tabla 10. Porphirinas y clorinas (Ghosh et al., 2019).....	60
Tabla 11. Ftalocianinas (Pc) (Ghosh et al., 2019).....	61
Tabla 12. Bodipy (Ghosh et al., 2019).	62
Tabla 13. Rosa de bengala (Ghosh et al., 2019).....	62
Tabla 14. Liposomas dirigidos a vasos (Ghosh et al., 2019).....	63
Tabla 15. Fotosensibilizadores (Truchado, 2019).	64
Tabla 16: Principales características de los fotosensibilizadores de segunda generación que están en fases clínicas de investigación (Arad et al., 2016).	64
Tabla 17. Visudyne® (Ghosh et al., 2019).....	67
Tabla 18. Foslip® y Fospeg®. (Ghosh et al., 2019)	68
Tabla 19. Protoporfirina IX (PpIX) (Truchado, 2019).....	69
Tabla 20. Terapia fototérmica (PTT) (Ghosh et al., 2019).....	70
Tabla 21. Intervenciones guiadas por imágenes (Ghosh et al., 2019).....	71
Tabla 22. Hipoxia en la TFD (Ghosh et al., 2019).....	72
Tabla 23. PS liposomal activable (Ghosh et al., 2019).	73
Tabla 24. PS liposomal de conversión ascendente. (Ghosh et al., 2019).....	73
Tabla 25. PS liposomal antibacteriano. (Ghosh et al., 2019)	74
Tabla 26. Inmunoterapia (Ghosh et al., 2019).....	75
Tabla 27: Inactivación de virus (Arad et al., 2016).....	75
Tabla 28. PS clínicamente aprobados (Rodríguez, 2017).	77
Tabla 29. Principales FS comerciales (Vallecora, 2018).	79
Tabla 30: Fotosensibilizadores para diferentes aplicaciones fotodinámicas (Arad et al., 2016).....	79
Tabla 31. INEGI. Estadísticas de mortalidad 2020.	82
Tabla 32. Costes económicos globales DMAE exudativa (Garrido-Hermosilla et al., 2017).....	84
Tabla 33. Coste económico de diversos fármacos DMAE exudativa (Garrido-Hermosilla et al., 2017)	84

Lista de abreviaturas

δ -ALA ó 5-ALA	Ácido δ -aminolevulínico o Ácido 5- aminolevulínico
AcOH	Ácido acético
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AM	Azul de Metileno
ARN	Ácido ribonucleico
AT	Azul de Toluidina
ATP	Adenosín Trifosfato
BODIPYs	Borodipirrometano
CYP450	Citocromo P450
EPR	Enhanced Permeability and Retention
EROs	Especies de oxígeno reactivas
FECH	ferroquelatasa mitocondrial
FS	Fotosensores
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
Hp	Hematoporfirina
HpD	Derivado de hematoporfirina
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MAL	Metilaminolevulinato
nm	nanómetro, $1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$
PBG	Porfobilinógeno
PPIX	Protoporfirina IX
PPOX	Protoporfirinógeno Oxidasa
PS	Fotosensibilizador
PUVA	Psoraleno + luz UV-A
RB	Rosa de Bengala
RE	Retículo endoplasmático
SNEEDS	Sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes
TFD	Terapia fotodinámica
UV	Ultravioleta

Resumen

En la actualidad se ha registrado un aumento en las enfermedades crónico-degenerativas, podemos citar al cáncer como una de las causas de morbilidad y mortalidad más notorias, en 2020 según el INEGI; se registraron 1,086,743 defunciones en México, si bien se cuenta con tratamientos quimioterapéuticos y radioterapéuticos la tasa de defunciones sigue en aumento como lo muestran las cifras estadísticas durante la última década, al pasar de 6.18 defunciones por cada 10 mil personas en 2010 a 7.17 por cada 10 mil personas en 2020.

Actualmente se buscan nuevas alternativas de tratamiento siendo las menos invasivas de las más pretendidas y gracias a que se dispone de nuevas tecnologías hoy por hoy podemos citar a la nanomedicina como una de estas herramientas, la cual busca desarrollar terapias que sean específicas del tejido/órgano afectado. La terapia fotodinámica, es una alternativa terapéutica que hace uso del transporte de moléculas activas dentro de materiales nanoestructurados para efectuar una liberación y acumulación específica de moléculas y/o fármacos en el tejido blanco.

Este trabajo hace una investigación retrospectiva del desarrollo, sus contribuciones y descubrimientos, así como la identificación de las etapas en que se encuentran los actuales desarrollos. Se comienza por describir la síntesis del grupo hemo que eventualmente lleva a entender cómo es que funcionan algunos de los fotosensibilizadores más utilizados (PpIX), los cuales se describen por algunos autores como moléculas que constituyen una etapa intermedia del ciclo de síntesis del grupo hemo. Estas formulaciones nos llevarán a la descripción de FS (fotosensibilizadores) y diferentes sistemas de vectorización (nanofotosensibilizadores) de los cuales se abordarán a detalle los liposomas describiendo algunas formulaciones clínicas y preclínicas existentes en la actualidad. Como parte de este acercamiento documental se describirá a la terapia fotodinámica en conjunción de compuestos químicos que, al absorber luz a una longitud de onda adecuada, iniciaran o incrementaran respuestas celulares que conducirán a la destrucción selectiva de células deseadas.

El hemo por otro lado es el grupo prostético de las hemoproteínas, que se encargan de transportar y almacenar oxígeno, movilizar electrones y realizar reacciones de óxido-reducción. Algunas de estas son la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos P450 (CYP450), la óxido nítrico sintasa, la triptófano pirrolasa, las catalasas y las peroxidases, entre otras (Jaramillo-Calle, 2017).

Con los resultados obtenidos se concluye la finalidad e importancia de seguir desarrollando terapias de interés para lograr dirigir compuestos farmacológicos activos no solo a sus tejidos objetivo sino también a sus sitios de acción.

1. Introducción

La terapia fotodinámica es una forma de fototerapia que involucra tres componentes un fotosensibilizador, una fuente de luz y oxígeno tisular que al combinarse, se vuelven tóxicos para las células.

La luz es una manifestación de energía y fuente primaria para la vida sobre la tierra, conjunto de ondas electromagnéticas cuyas longitudes van de los 400 a 700 nm que el mundo moderno a través de la tecnología ha sabido aprovechar.

La terapia fotodinamica implica el uso de exposiciones a la luz para transformar un sensibilizador del estado fundamental (S0) al primer estado excitado (S1), y así al ser excitado atravesar el sistema hasta el estado excitado triplete (T1), donde tendrán lugar procesos que involucran oxígeno molecular para producir especies reactivas de oxígeno como el anión superóxido y el radical hidroxilo.

La irradiación a una longitud de onda específica para el fotosensibilizador que puede resultar a partir del grupo hemo producirá oxígeno singlete y este reaccionara produciendo destrucción celular.

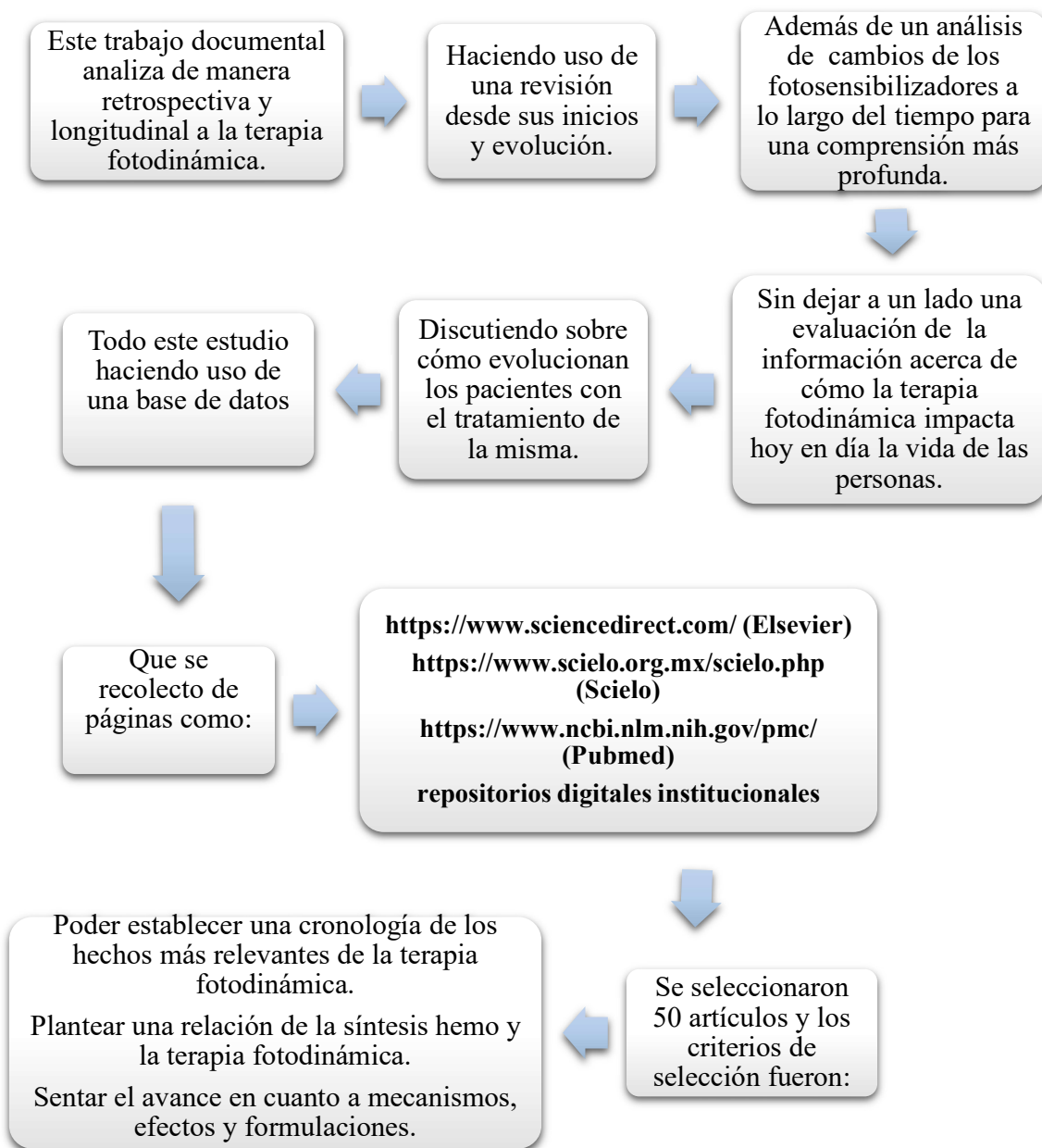
1.1. Objetivo General

Revisar la literatura científica y analizar el impacto de la terapia fotodinámica y su relación con la síntesis del grupo hemo.

1.2. Material y métodos

Estudio documental de carácter retrospectivo longitudinal acerca de la terapia fotodinámica.

1.3. Diagrama de Flujo



1.4. Importancia de la temática

Este tipo de trabajos resultan de interés para llegar a desarrollar el máximo potencial de nuevas alternativas terapéuticas. Con el desarrollo documental se propone dar a conocer las problemáticas de adopción clínica que engloban un sin número de inconvenientes por citar algunos se puede mencionar el tiempo, dolor que producen algunos fotosensibilizadores, variabilidad en los resultados, penetración limitada de la luz, complejidad en la aplicación de una combinación de fármaco mediada por láser, estudios escasos en México, etc.

En condiciones fisiológicas normales según (Jaramillo-Calle, 2017) la síntesis de hemo es extremadamente eficiente y regulada; esto para garantizar que su concentración se encuentre siempre cercana a los requerimientos del cuerpo, ya que tanto el déficit como el exceso de este tiene un efecto citotóxico. Su exceso es fuente de radicales libres de oxígeno que generan daño oxidativo de ácidos nucleicos, membranas lipídicas y proteínas.

La formación de especies reactivas de oxígeno a partir del grupo hemo puede surgir mediante reacciones fotoquímicas de la protoporfirina IX (precursor del grupo hemo), por lo tanto, los FS (fotosensibilizadores) más utilizados son las porfirinas. La adopción de síntesis de FS, como es el caso del ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), tiene un fundamento en las alteraciones en la vía metabólica del hemo, acumulando FS porfirínicos.

Gracias a los avances en biotecnología, macro-biomoléculas como péptidos, proteínas y análogos de ADN se han venido investigando como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades como el cáncer o deficiencias genéticas. El problema con estas moléculas según (Alcalá-Alcaláes et al 2014) es que presentan algunas limitaciones, entre ellas su inestabilidad en fluidos biológicos, estrés fisicoquímico, biodisponibilidad y aspectos biocinéticos lo que limita la ruta de administración. Las tecnologías descritas anteriormente como, nanopartículas y liposomas han sido propuestas para encapsular este tipo de moléculas debido a que protegen el fármaco durante su administración y almacenamiento.

Referente a los problemas de los FS de segunda generación podemos encontrar su mala solubilidad en el agua, la cual limita su administración y por consiguiente se benefician por las nanopartículas, como los liposomas. Además de efectuar una liberación y acumulación específica.

Los liposomas fueron las primeras nanomedicinas y siguen siendo una de las nanopartículas más exitosas conjugadas con agentes quimioterápicos, como la doxorubicina y el irinotecán, para mejorar su biodistribución.

1.5 Planteamiento del problema

Desde que la terapia fotodinámica se convirtió en una aplicación terapéutica, llegar a desarrollar el máximo potencial de esta se ha convertido en una problemática, llegando a

tornarse en una modalidad de ablación tumoral infrutilizada en nuestro país. Por lo cual se plantea el desarrollo de un trabajo documental retrospectivo, que permitirá develar el potencial para futuros para futuros desarrollos y aplicaciones.

Según (Ormond et al., 2013) la terapia fotodinámica es un tipo de fotoquimioterapia la cual requiere la presencia de luz para transformar un sensibilizador del estado fundamental (S0) al primer estado excitado (S1); este fotosensibilizador puede ser administrado por vía intravenosa, intraperitoneal o tópica. La irradiación con una longitud de onda específica al fotosensibilizador produce oxígeno singlete, que al reaccionar con los componentes del tumor lo destruye, por tanto, la limitación del crecimiento celular puede ocurrir de varias maneras incluyendo, daño a la vasculatura por eritema o edema y la destrucción celular directa por apoptosis o necrosis. La luz se puede emitir a través de un láser doble que consiste en un medio KTP (potasio titanil fosfato)/YAG (granate de itrio y aluminio), LED (diodo emisor de luz) o un láser de estado sólido.

La vida útil del oxígeno singlete es muy corta debido a su alta reactividad, por esta misma razón su vida útil disminuye drásticamente dentro de las células. Por lo tanto, los tratamientos con TFD se localizan en el punto de generación de $^1\text{O}_2$ (Oxígeno molecular singlete). Dentro del cuerpo, según (Ormond A. et al 2013) en su revisión que se centra en la naturaleza de la TFD hace referencia a que los fotosensibilizadores probablemente interactúan con los tumores a través de receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL), esto es de suma importancia ya que las células cancerosas tienen niveles elevados de receptores de LDL; por lo tanto, las células malignas preferirán la endocitosis del complejo fotosensibilizador esto es, utilizar complejos fármaco fotosensibilizador con LDL para aumentar la selectividad del fármaco; por otro lado una mayor absorción selectiva del fotosensibilizador por parte de las células tumorales posiblemente también se deba a un pH intracelular más bajo, una microvasculatura con fugas y un drenaje linfático deficiente por parte de los tumores, y grandes cantidades de colágeno.

Para poder comprender mejor la función de los fotosensibilizadores derivados del grupo Hemo es necesario describir al grupo, el cual está formado por la protoporfirina IX y un átomo ferroso (Fe^{+2}) además de que es una estructura planar que tiene propiedades apolares, por tanto insoluble en agua.

Desde la aprobación de Photofrin® en la década de 1990 como sensibilizador para su uso en el tratamiento del cáncer mediante terapia fotodinámica (TFD), se ha desarrollado una amplia variedad de sensibilizadores; siendo los derivados y precursores de porfirinoides los más exitosos en la producción del oxígeno singlete.

1.6. Métodos y técnicas de investigación empleadas

El presente trabajo documental es de carácter retrospectivo, longitudinal acerca de la terapia fotodinámica.

La información bibliográfica utilizada para el desarrollo del presente trabajo escrito se obtuvo a partir de un análisis documental. Las fuentes de información permitieron el sustento teórico y metodológico del trabajo. Asimismo, se propicia la ampliación del conocimiento actualizado sobre el tema en estudio.

2. Desarrollo temático

2.1. Síntesis hemo y terapia fotodinámica

Conocer la bioquímica es fundamental para comprender como fue posible el hacer que la terapia fotodinámica funcionara y se convirtiera en una realidad, desde sus primeros ensayos en cajas Petri con células cancerosas hasta la aplicación en el campo de la dermatología en queratosis actínicas, carcinomas de células escamosas, cánceres de piel no melanoma y hoy en día una realidad en procedimientos indoloros y de aplicación ambulatoria en pacientes con cáncer. La TFD (terapia fotodinámica) en México está autorizada desde la década del 2000 para el tratamiento de lesiones cutáneas precancerosas y de algunos cánceres cutáneos epiteliales, ya que mata células cancerosas y está a su vez la encontramos íntimamente relacionada con la síntesis de hemo.

La biosíntesis del hemo es un proceso de ocho pasos, en la Figura 1 se esquematiza la serie de reacciones y en la Tabla 1 se detalla la síntesis de los intermediarios; esta se inicia en la matriz mitocondrial, donde una molécula de glicina se combina con una molécula de succinil-CoA para formar ácido δ -aminolevulínico (δ -ALA); catalizado por la δ -aminolevulínico sintasa.

El δ -ALA formado en las mitocondrias es exportado al citoplasma; sin embargo, este paso no se comprende completamente, se ha sugerido un papel para el miembro 38 de la familia de portadores de solutos 25 (SLC25A38) y el miembro 10 de la subfamilia B del casete de unión a ATP (ABCB10) (Sachar., et al 2016). Posteriormente ALA-deshidratasa condensa dos moléculas de δ -ALA para formar el porfobilinógeno monopirrol y la hidroximetilbilano sintasa, para luego ensamblar cuatro moléculas de porfobilinógeno y formar hidroximetilbilano. Este tetrapirrol lineal reactivo puede ciclarse espontáneamente para formar uroporfirinógeno I. La enzima uroporfirinógeno sintasa cataliza el cierre del anillo de hidroximetilbilano con la inversión de uno de los anillos de pirrol para formar uroporfirinógeno III. Luego, la uroporfirinógeno descarboxilasa elimina los grupos carboxílicos de las cuatro cadenas laterales del ácido acético del uroporfirinógeno III para formar coproporfirinógeno III. Este intermediario luego se transportará a las mitocondrias a través del miembro 6 de la subfamilia B del casete de unión a ATP, donde se descarboxila a protoporfirinógeno IX mediante la coproporfirinógeno oxidasa; el protoporfirinógeno IX se oxida mediante la protoporfirinógeno oxidasa (PPOX) con eliminación de 6 protones para formar PPIX; que en la mayoría de los tejidos se convierte eficientemente en hemo mediante la enzima ferroquelatasa mitocondrial (FECH) en presencia de hierro.

El grupo hemo es un componente de muchas sustancias cruciales incluyendo citocromos, mioglobina y hemoglobina; los citocromos forman parte de la cadena de transporte de electrones en la cadena respiratoria, que en su parte final sintetizarán al ATP y serán una parte importante de los sistemas de detoxificación y metabolismo de xenobióticos en las enzimas de los complejos CYP450; además de ser, un componente esencial de la hemoglobina.

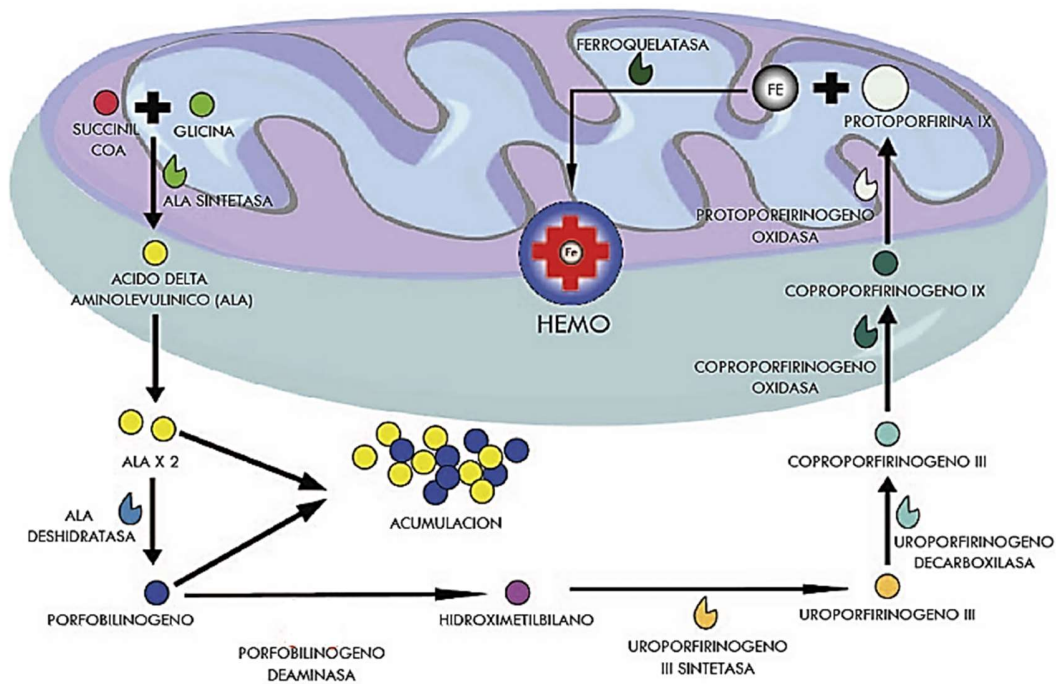
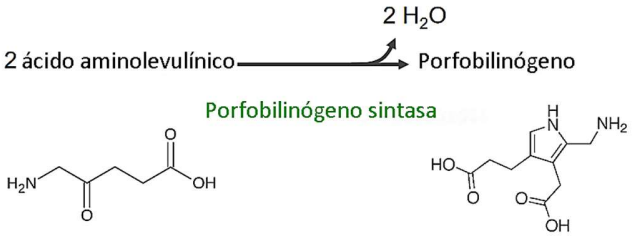
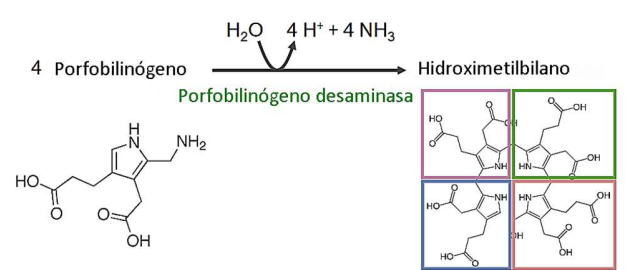
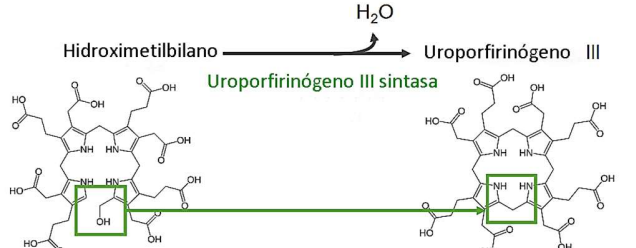
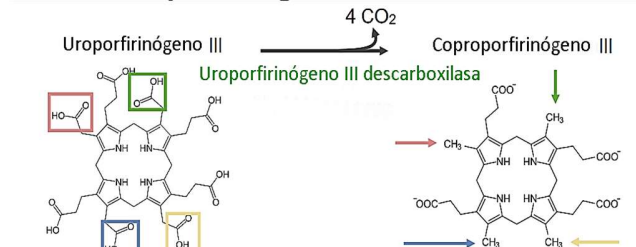


Figura 1. Síntesis del grupo hemo (Erazo-Narváez et al., 2019).

Pasos síntesis del grupo hemo		
Paso	Compartimento	Enzima/reacción
1. Síntesis de ácido δ-aminolevulinico (δ-ALA)	Mitocondria	<p>Ácido δ-aminolevulinico sintasa</p> $\text{Glicina} + \text{Succinil-CoA} \xrightarrow{\text{CO}_2 + \text{CoA}} \text{ácido aminolevulinico}$ <p>ácido aminolevulinico sintasa</p> $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOH} + \text{OOC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-\text{CoA} \xrightarrow{\text{CO}_2 + \text{CoA}} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$

<p>2. Formación de porfobilinógeno (PBG)</p>	<p>Citosol</p>	<p>Ácido δ-aminolevulínico deshidratasa o porfobilinógeno sintasa</p> <p>2 ácido aminolevulínico $\xrightarrow{2 \text{ H}_2\text{O}}$ Porfobilinógeno</p> <p>Porfobilinógeno sintasa</p> 
<p>3. Formación de hidroximetilbilano</p>	<p>Citosol</p>	<p>Porfobilinógeno desaminasa/hidroximetilbilano sintasa</p> <p>4 Porfobilinógeno $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}, 4 \text{ H}^+, 4 \text{ NH}_3}$ Hidroximetilbilano</p> <p>Porfobilinógeno desaminasa</p> 
<p>4. Formación de uroporfirinógeno</p>	<p>Citosol</p>	<p>Uroporfirinógeno III sintasa</p> <p>Hidroximetilbilano $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$ Uroporfirinógeno III</p> <p>Uroporfirinógeno III sintasa</p> 
<p>5. Síntesis de coproporfirinógeno III</p>	<p>Citosol</p>	<p>Uroporfirinógeno descarboxilasa</p> <p>Uroporfirinógeno III $\xrightarrow{4 \text{ CO}_2}$ Coproporfirinógeno III</p> <p>Uroporfirinógeno III descarboxilasa</p> 

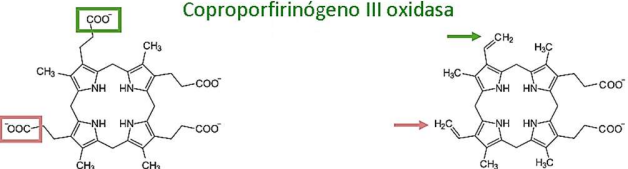
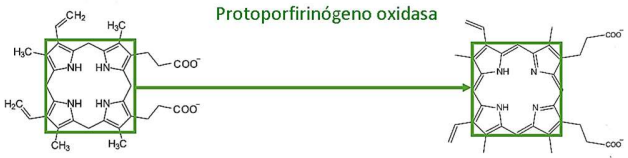
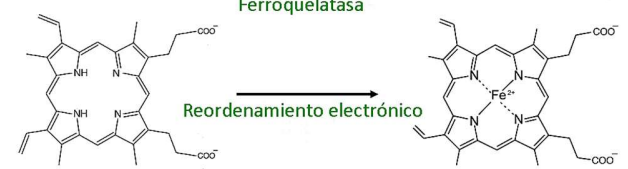
<p>6. Síntesis de protoporfirinógeno</p>	<p>Mitocondria</p>	<p>Coproporfirinógeno oxidasa</p> $\text{Coproporfirinógeno III} \xrightarrow[\text{Coproporfirinógeno III oxidasa}]{\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + 2 \text{CO}_2} \text{Protoporfirinógeno IX}$ 
<p>7. Generación de protoporfirina</p>		<p>Protoporfirinógeno oxidasa</p> $\text{Protoporfirinógeno IX} \xrightarrow[\text{Protoporfirinógeno oxidasa}]{3 \text{O}_2 \rightarrow 3 \text{H}_2\text{O}_2} \text{Protoporfirina IX}$ 
<p>8. Generación de hemo</p>		<p>Ferroquelatasa/hem sintasa</p> $\text{Protoporfirina} \xrightarrow[\text{Ferroquelatasa}]{\text{Fe}^{2+} \rightarrow 2\text{H}^+} \text{Hemo B}$ 

Tabla 1. Pasos síntesis del grupo hemo (Lecturio.com, 2022).

Las cantidades de PPIX en las células que sintetizan activamente hemo permanecen bajas en condiciones fisiológicas, porque la cantidad suministrada no excede lo necesario para la síntesis de hemo; pero algunas enfermedades hereditarias, adquiridas y algunos xenobióticos pueden alterar la síntesis del hemo y la homeostasis de PPIX, provocando la acumulación de PPIX en cantidades suficientes para producir fotosensibilidad y daño hepático (Sachar et al., 2016).

El resultado de la acumulación de las porfirinas libres en la piel produce serias lesiones actínicas al contacto con la luz del sol; las porfirinas que se acumulan en la piel pueden absorber luz de cualquier longitud de onda tanto del espectro ultravioleta como en el espectro

visible y luego transferir su energía al oxígeno; esto trae como consecuencia la liberación de oxígeno (Díaz-Rosales, 2007).

2.2. Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica se basa en la aplicación local o sistémica de un compuesto fotosensible, donde moléculas fotosensibilizadoras absorben luz de una longitud de onda característica. El mecanismo molecular de la terapia fotodinámica se basa en la convergencia de 3 elementos (ver figura 2), el fotosensibilizador (PS), luz con la longitud de onda adecuada y oxígeno disuelto en las células (Truchado, 2019).

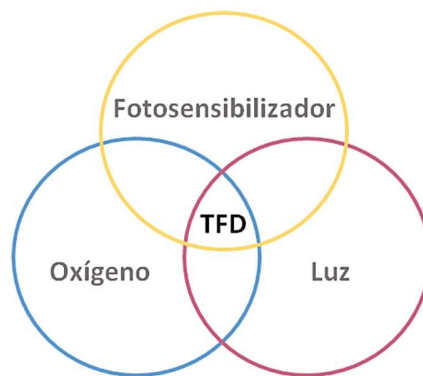


Figura 2. Mecanismo de acción de la TFD. El Fotosensibilizador, el oxígeno y la luz (Truchado, 2019).

2.3. Efecto de la TFD a nivel celular

Dependiendo de las características fisicoquímicas que más adelante se detallaran acerca de los fotosensibilizadores (FS), estos pueden acumularse en diversos orgánulos celulares como la membrana plasmática, mitocondrias, lisosomas, aparato de Golgi o el retículo endoplasmático (RE). Además de la localización del FS, otros factores como su concentración, el tiempo de incubación o la intensidad y tiempo de irradiación también han resultado ser claves en el tipo de rutas moleculares desencadenadas como resultado del tratamiento fotodinámico (Truchado, 2019).

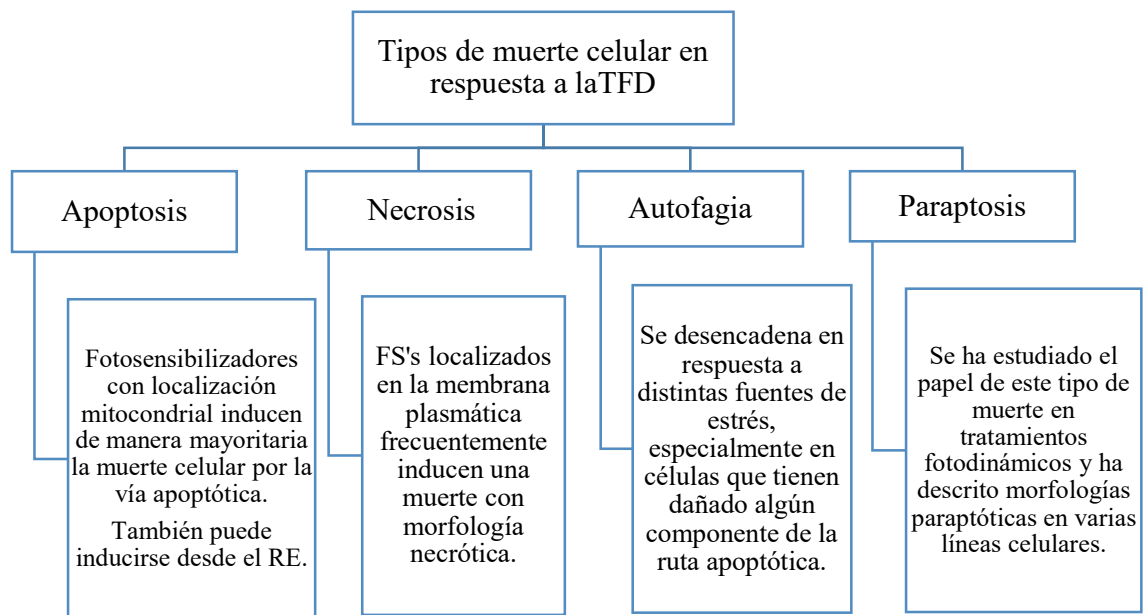


Figura 3. Efectos de la TFD a nivel celular (Truchado, 2019).

2.4. Mecanismos de la TFD para inducir la regresión tumoral.

La TFD puede inducir la destrucción del tumor mediante la muerte directa de las células tumorales, el daño a la vasculatura tumoral o la activación del sistema inmune contra el tumor como se muestra en la figura 4.

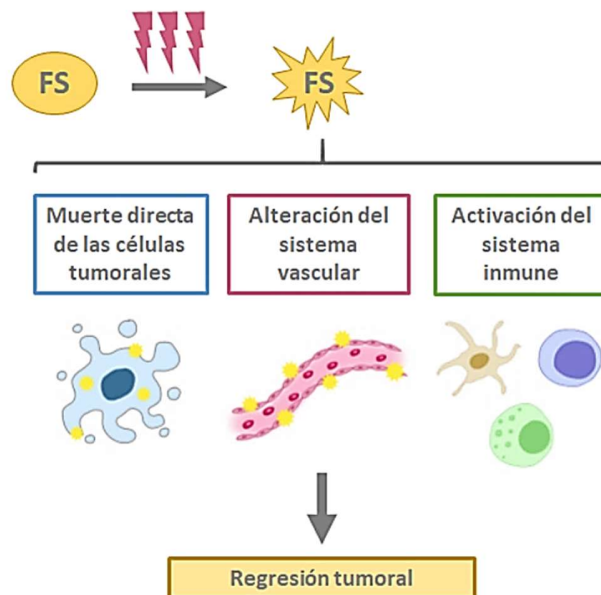


Figura 4. Mecanismos de la TFD para inducir la regresión tumoral (Truchado, 2019).

Mecanismos de la muerte celular

- **Inducción indirecta** de muerte celular por destrucción de la vasculatura tumoral. Los fármacos hidrofílicos que se unen preferentemente a albúmina y globulina se acumulan en el estroma vascular y por lo tanto la muerte celular se produce indirectamente debido al daño causado a los vasos sanguíneos y a la consecuente reducción de la concentración de oxígeno y otros nutrientes.
- **Inducción directa** de muerte celular. Los fotosensibilizadores con mayor afinidad por las lipoproteínas de baja densidad se incorporan en el interior de la célula localizándose concretamente en mitocondrias, lisosomas y membrana plasmática, y el efecto fotodinámico conduce a una pérdida de viabilidad o daño celular ya que afecta a la mayoría de los componentes celulares.

Además de las dos inducciones descritas anteriormente, reacciones secundarias de residuos foto-oxidados pueden llevar también a formar enlaces cruzados entre proteínas con ADN y proteínas con lípidos, o ADN y lípidos. Todos estos efectos llevarán a comprometer las funciones de la célula, lo que ocasionará su muerte celular (Arad et al., 2016).

2.5. Reacción fotodinámica

En función de los mecanismos mediante los que se produce el daño celular; las reacciones fototóxicas se han clasificado en fotodinámicas y no fotodinámicas. Las reacciones fotodinámicas son dependientes del oxígeno. En ellas, la energía liberada en forma de electrones por la sustancia fotosensibilizante es transmitida directa o indirectamente al oxígeno, generándose radicales libres (oxígeno singlete, radicales hidroxilos, etc.) que son los responsables del daño celular. Mientras que, en las reacciones no fotodinámicas, independientes del oxígeno, existe una interacción directa entre la sustancia fotosensibilizante excitada y el ADN celular que da lugar a una lesión celular de tipo no oxidativo (Sierra et al., 2015).

3. Formación de oxígeno singlete

La molécula de la sustancia fotosensible absorbe la luz a una determinada longitud de onda y esta pasa de estar en un estado energético inicial (S_0) a un estado excitado (S_1) (Pascual., 2022). En este estado la molécula tiene tres posibles actuaciones como se describe a continuación y se muestra en la figura 5.

- (I) Retornar a su estado inicial (S_1) tras el cese de la radiación (la energía de la luz se transforma en calor).
- (II) Regresar a su estado inicial produciendo fluorescencia (transferencia de energía).
- (III) La molécula pasa de estar en un estado excitado a un estado intermedio denominado, estado de triplete T_1 . Es en este estado donde las moléculas son capaces de permanecer más tiempo en comparación con el estado excitado S_1 , por lo que las células de oxígeno de las cercanías pueden producir radicales libres de oxígeno, como los iones superóxido o los radicales libres hidroxilo, (Tipo I; $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot}) u oxígeno singlete (Tipo II; 1O_2)

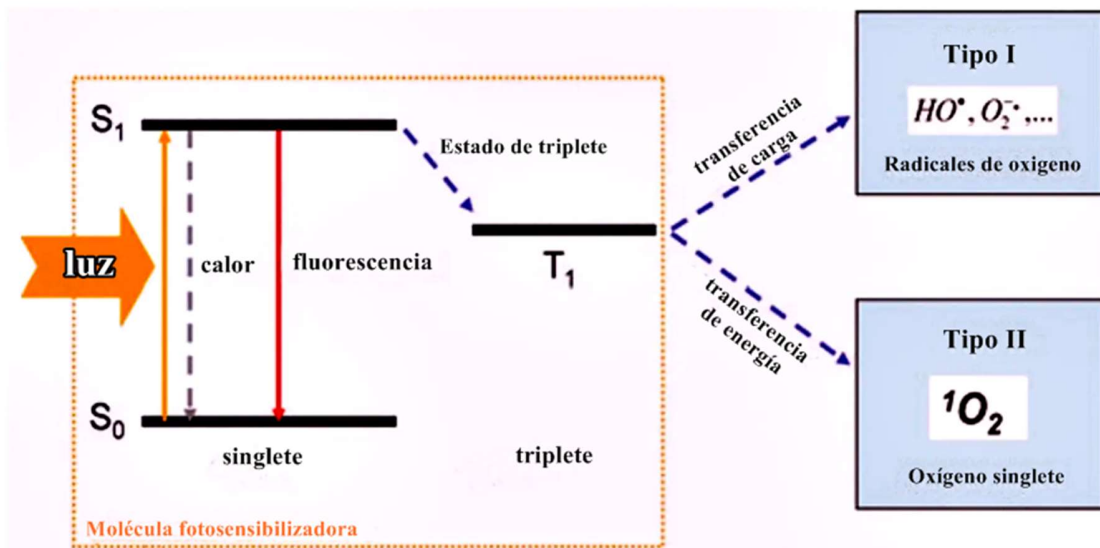


Figura 5. Esquema de la formación de oxígeno singlete (Pascual, 2022)

4. Fuente de radiación: Luz

Para la TFD se utiliza de preferencia radiación monocromática ajustada a la absorción específica del agente fotosensibilizador. Puede emplearse luz láser o luz LED.

La ventaja de utilizar láser es que se requiere un menor tiempo de exposición, debido a que se transporta un número mayor de fotones en un haz de luz; así hay autores, que plantean que lo importante es la cantidad de energía depositada por superficie o fluencia (J/cm^2) (Quispe

Ramos, 2017); además de que puede irradiarse sobre puntos más específicos. Por otra parte, el uso de luz LED es más económico, tiene bajo consumo de energía, mayor vida útil, reducción de emisión de calor y es resistente a vibraciones. En este tipo de fuente, es posible emplear un colimador (Figura 6), con el fin de reducir la dispersión del haz.

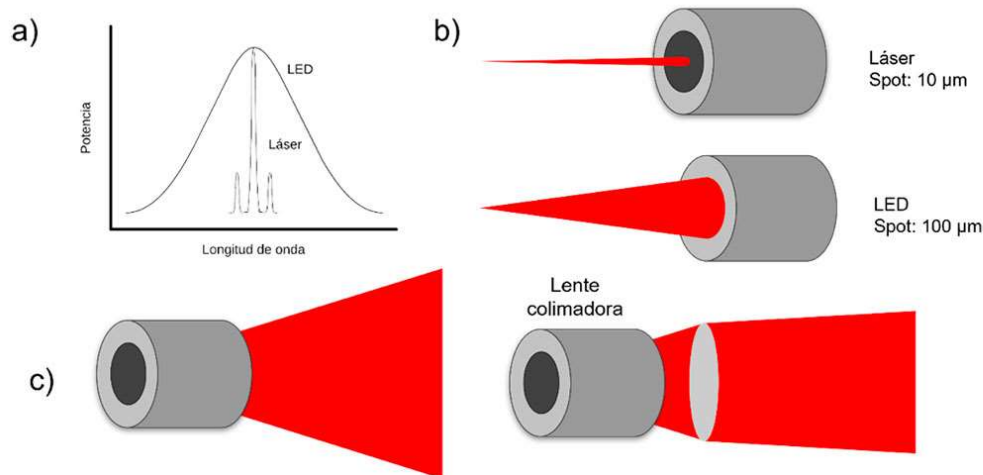


Figura 6. Comparación de propiedades entre fuente de luz láser y LED: a) Dispersión en longitud de onda, b) dispersión en ancho de haz, c) colimación del haz de un LED (Galache, 2023).

Tipos de láser:

- **Láser de dióxido de carbono.** Emite luz en el infrarrojo 9.4 y 10.6 μm . La irradiación con láser de CO_2 calienta y vaporiza rápidamente el agua intra y extracelular, lo que provoca la destrucción del tejido. Dependiendo del diámetro del haz (enfocado-desenfocado), el modo de administración (onda continua, pulsado, superpulsado, escaneado) y la irradiancia (potencia incidente); el láser de CO_2 puede cortar, extirpar o coagular tejido.
- **Láser de argón.** emite luz en la porción azul-verde del espectro electromagnético, con emisiones máximas a 488 y 514 nm. la profundidad efectiva se puede aumentar reduciendo la potencia del láser y aplicando tiempos de exposición más largos, lo que da como resultado una mayor conducción de calor. Debido a que la coagulación es sólo superficial, su uso para el tratamiento de lesiones cutáneas malignas y premalignas es limitado.
- **Neodimio.** Láser de granate de aluminio itrio. emite en el espectro invisible del infrarrojo cercano a 1064 nm. su penetración en el tejido es mucho más profunda que con el láser de CO_2 o argón, dando como resultado una coagulación profunda de hasta 5 a 7 mm.

- **Láser de rubí.** Las lámparas de destello de alta intensidad del láser de rubí con conmutación de calidad se utilizan para excitar el cristal de rubí y producir fotones rojos con duraciones de pulso de nanosegundos y potencias máximas extremadamente altas, a una longitud de onda de 694 nm. La longitud de onda de 694 nm penetra varios milímetros en la piel.

5. Fotosensibilizadores

Un fotosensibilizador es una molécula que produce un cambio químico en otra molécula en un proceso fotoquímico, los agentes fotosensibilizadores son un grupo de compuestos, naturales o sintéticos que presentan una variada complejidad química, así estas sustancias cuando son administradas en un organismo vivo en forma controlada se convierten en una herramienta eficaz para el tratamiento de numerosas patologías como agentes antibacterianos, antifúngicos, antivirales y anticancerígenos. Los fotosensibilizadores por tanto son parte de la terapia fotodinámica (TFD) que se usa para tratar algunos cánceres, debido a su ayuda en la producción de oxígeno singlete para dañar los tumores. Uno de los fotosensibilizadores más usados en dermatología es la PpIX, que es una molécula endógena que constituye una etapa intermedia del ciclo de síntesis del grupo hemo.

Como observamos en la figura 7, el espectro de absorción de la PpIX tiene varios picos de absorción en la luz visible: el pico de máxima amplitud se registra a 410 nm (luz azul), pero también se observan picos de menor amplitud a 505 nm, 540 nm, 580 nm y 630 nm (luz roja) (Moreno et al., 2017).

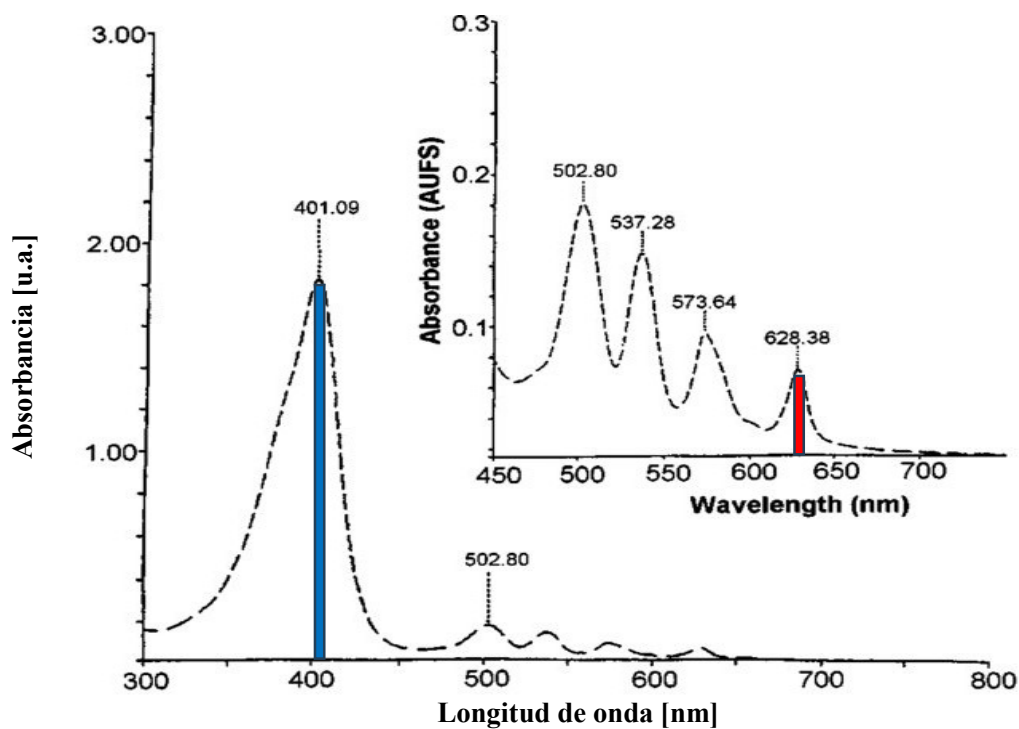


Figura 7. Espectro de absorción UV-Vis de la PpIX (Macharete, S/D).

A la par de la explicación de los picos de amplitud, la penetración de la luz en el tejido depende de su longitud de onda, como podemos observar en la figura 8 donde la luz roja a 630 nm, permite una penetración hasta la hipodermis según (Moreno et al., 2017).

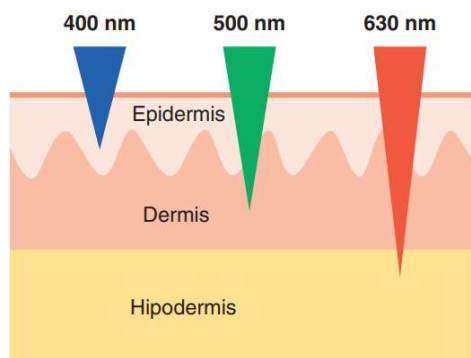


Figura 8. Profundidad de penetración de la luz según la longitud de onda (Moreno et al., 2017).

5.1. Características fotoquímicas y fotobiológicas de un FS óptimo

Algunas de las características químicas deseables de los fotosensibilizadores son su pureza, estabilidad, facilidad de síntesis, que no sean tóxicos y que presenten selectividad para el tejido tumoral en un plazo óptimo, además de excitación a una longitud de onda que penetre bien en el tejido, baja reactividad a diferentes longitudes de onda inespecíficas, rendimiento elevado en oxígeno singlete y aclaramiento rápido del tejido sano para minimizar bioacumulación y efectos adversos (Moreno et al., 2017).

Otras características deseables pero Biológicas según (Arad et al., 2016), serían:

- Solubilidad en fluidos biológicos. En caso contrario, debe poder transportarse al tumor utilizando algún tipo de formulación (liposomas).
- Localización y retención selectiva en el tumor.
- Mínima toxicidad en ausencia de luz.
- Rápida eliminación del fármaco en los tejidos no tumorales y mínima fotosensibilidad cutánea.

También se ha descrito, que la localización y biodistribución del fotosensibilizador viene determinada por:

1. Propiedades fisicoquímicas del FS (hidrofobicidad, distribución de carga, pK, constante de agregación-disociación y peso molecular).
2. Propiedades de los tejidos tumorales como (pH, sistema vascular, drenaje linfático, presencia de macrófagos, etc).
3. Propiedades de los sistemas de administración del FS o fármaco.

5.2. Clasificación por mecanismo de acción

Fotosensibilizadores no fotodinámicos: estos ejercen su acción en ausencia de oxígeno, por acción de la luz pasan a un estado electrónicamente excitado que se une al ADN a través de un proceso llamado foto-adición, formando foto-aductos covalentes que interfieren en la replicación y transcripción del ADN y consecuentemente, la síntesis de ARN y proteínas. Los principales agentes fotosensibilizadores no fotodinámicos son el Psoraleno y sus derivados, y la terapia se denomina PUVA (Psoraleno + luz UV-A). Este mecanismo y otros asociados permiten su utilización en patologías como psoriasis y vitíligo. La desventaja del uso prolongado de estas terapias es que conlleva daños oncogénicos cutáneos (carcinogénesis cutánea, inducción de melanoma), además de potenciales efectos mutagénicos, por el efecto negativo sobre el ADN (Comini et al., 2016).

Los fotosensibilizadores fotodinámicos: El primer paso de esta reacción fotodinámica es la absorción de radiación UV o Visible por parte del (FS). Este, al absorber un fotón ($h\nu$) pasa del estado electrónico basal a un estado electrónico excitado el cual reacciona con oxígeno molecular generando radical $O_2^{\cdot-}$ u 1O_2 dependiendo del mecanismo por el que actúe. Ambas EROs atacan con frecuencia a los ácidos grasos insaturados que conforman las membranas celulares, cuya peroxidación lipídica da lugar a la formación de hidroperóxidos alílicos. De esta forma se inician procesos de radicales libres que inducen la lisis de las membranas y posterior muerte celular (Comini et al., 2016).

5.3. Historia de los fotosensibilizadores

La curación de algunas enfermedades por mediación de la luz ya se conocía desde la antigüedad. Las antiguas culturas de Egipto, China, India y Grecia trataban el raquitismo mediante baños de sol (helioterapia) que pueden considerarse como fototerapias; ya que combinan la acción de la luz sobre el cuerpo del paciente sin administrar ningún fármaco fotosensibilizador exógeno. Estas técnicas evolucionaron en la India y en Egipto en el siglo XIV a.C. con la administración de extractos de plantas que contenían psoralenos en combinación con la exposición a la luz solar. Dichas técnicas se engloban en el término fotoquimioterapia ya que las acciones terapéuticas se obtenían mediante la absorción de un fotón por un fotosensibilizador exógeno. En la actualidad la fototerapia es una tecnología médica bien establecida, con aplicaciones tan diversas como la fotoestimulación de la biosíntesis de la vitamina D, el tratamiento de la hiperbilirrubinemia (ictericia) neonatal y el tratamiento de lesiones musculares (Arad et al., 2016).

5.3.1. Fotosensibilizadores de primera generación

Las primeras investigaciones científicas sobre las fotoquimioterapias fueron los estudios experimentales de Raab (1900), discípulo de von Tappeiner, sobre la toxicidad de colorantes de acridina frente al protozoo de vida libre *Paramecium caudatum*. Dando paso a la existencia del fenómeno de daño celular inducido por la acción de luz y de ciertas sustancias fluorescentes. Durante estos experimentos con colorantes de acridina, Oscar Raab notó la fluorescencia que ocurría en protozoos que habían sido tratados con colorantes y luego irradiados. Este fenómeno desencadenó el consumo de oxígeno y el efecto tóxico, lo que conducía a la muerte del protozoo. Posteriormente Von Tappeiner, explicó y describió este fenómeno como un "efecto fotodinámico" (Kwiatkowski et al., 2018).

Como se mencionó anteriormente para 1904, von Tappeiner y Jodlbauer aplicarían por primera vez un fotosensibilizador sobre un tumor, ya que tratarían tumores de piel utilizando eosina tanto tópicamente como por inyecciones intratumorales, para posteriormente iluminar con luz solar y artificial; a partir de este momento se puede hablar de la TFD del cáncer. Luego el interés por los fotosensibilizadores de tipo porfirínico se iniciaría en 1911 con los experimentos de Hausman con la hematoporfirina y para 1913 Meyer-Betz demostraría que las porfirinas podrían actuar como fotosensibilizadores en humanos. Más tarde en 1924, Policard observaría fluorescencia roja en sarcomas de rata al exponerlos a una lámpara de Wood (luz ultravioleta), lo cual sería atribuido a la acumulación de porfirinas endógenas; y posteriormente Auler y Banzer (1942) observarían tras una inyección sistémica de HP una localización y retención selectiva en tumores experimentales notando una necrosis posterior en los mismos para más tarde inyectar HP a animales inoculados con sarcoma de Jensen y carcinoma de Flicks-Jobling iluminando los tumores con una potente lámpara de cuarzo (Arad et al., 2016).

Ya en 1948, Figge confirmaría la retención selectiva de la HP *in vivo* reconociendo la importancia de esta sustancia como herramienta para el diagnóstico de tumores; así como también Rassmussen Taxdal, Ward y Figge observarían una acumulación selectiva en diferentes tumores; para 1955 Schwartz demostraría que las muestras de hematoporfirina comercial que se utilizaban en todas las investigaciones eran una mezcla de numerosas porfirinas que sólo contenían entre un 30 y un 65 % de HP. Por ello, se centrarían los estudios en las fracciones residuales, ensayándose nuevos derivados; uno de estos habría sido obtenido tratando la HP con una mezcla de ácido acético y sulfúrico durante quince minutos y reprecipitando posteriormente con acetato sódico, resultando localizarse muy bien en tumores. A este nuevo compuesto se le dio el nombre de derivado de hematoporfirina (HpD), que es una mezcla oligomérica de ésteres y éteres de la HP y por lo tanto no es una sustancia pura, aunque su composición es más constante. Este derivado se utilizó en humanos para diagnosticar tumores en bronquios, esófago y cuello uterino (Arad et al., 2016).

Los fotosensibilizadores se introdujeron en el tratamiento a escala comercial por primera vez en la década de 1970 por el Dr. Thomas Dougherty y sus colegas, con el "derivado de hematoporfirina" (HPD) y posteriormente, una mezcla de dímeros de porfirina y oligómeros aislados de HPD estaría disponible bajo el nombre comercial "Photofrin".

Algunas limitaciones, que se han observado en estos fotosensibilizadores de primera generación son la baja pureza química, deficiente penetración en el tejido debido a la máxima absorción a una longitud de onda relativamente corta 630nm del fotosensibilizador, hipersensibilidad de la piel a la luz durante varias semanas debido a la larga vida media del fotosensibilizante y su alta acumulación en la piel (Kwiatkowski et al., 2018).

Ejemplos de Fotosensibilizadores de primera generación

- **HpD (derivados de hematoporfirina):** tratamiento de hematoporfirina (Hp) con ácido acético (AcOH) y ácido sulfúrico. (Kwiatkowski et al., 2018).
- **Photofrin®:** Eliminación de los monómeros inactivos de los derivados de hematoporfirina (HpD), mediante el calentamiento de la mezcla de reacción en la última etapa de la síntesis hasta alcanzar la hidrólisis completa. Da como resultado un producto que consiste en Dímeros y trímeros de Hp unidos por la formación de éteres (Vara, 2017).

5.3.2. Fotosensibilizadores de segunda generación

Los fotosensibilizadores de segunda generación se caracterizan por una mayor pureza química, un mayor rendimiento de formación de oxígeno singlete y una mejor penetración a tejidos profundamente ubicados debido a su máxima absorción en el rango de longitud de onda 650-800 nm del fotosensibilizador. Además, demuestran menos efectos secundarios, lo que resulta de una mayor selectividad para los tejidos cancerosos y eliminación más rápida del fotosensibilizador del cuerpo. La principal desventaja de los fotosensibilizadores de segunda generación es su mala solubilidad en el agua, que es un factor significativamente limitante en su administración intravenosa (Kwiatkowski et al., 2018).

Muchos de ellos se basan en macrociclos tetrapirrólicos, aunque se están estudiando también macrociclos de 3 y de 5 unidades de pirroles así como otras familias de colorantes. Existen también varias estrategias para mejorar las propiedades fotoquímicas del fármaco, la primera consiste en expandir el anillo de porfina (figura I) para desplazar la longitud de onda del máximo hacia el rojo. Otra estrategia consiste en introducir un heteroátomo, normalmente nitrógeno y aumentar la intensidad de la absorción de la banda de menor energía, rompiendo la simetría del sistema π de la molécula para formar complejos metálicos y aumentar el rendimiento cuántico de formación de triplete. Aplicando estas estrategias se obtienen: Clorinas (figura II), bacterioclorinas (figura III), purpurinas (figura IV), azaporfirinas (figura V), ftalocianinas (figura VI), naftalocianinas (figura VII), texafirinas (figura VIII), porfícenos (figura IX), etc (Arad et al., 2016).

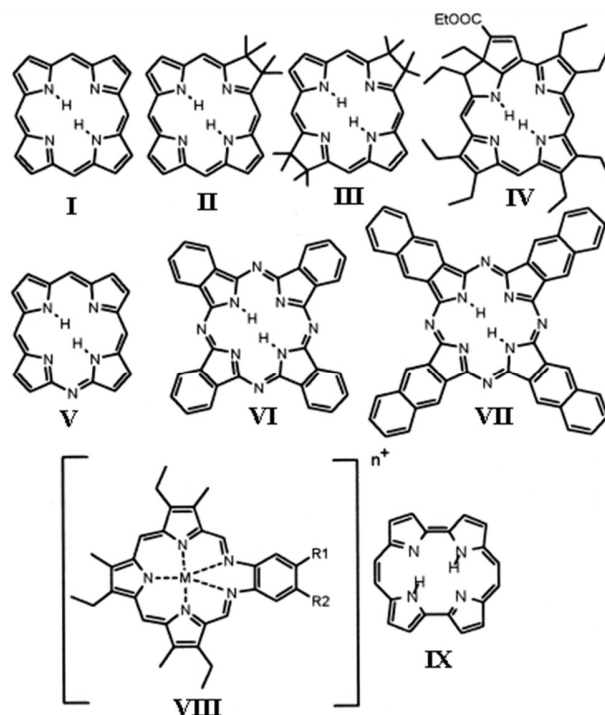


Figura 9: Estructuras de posibles fotosensibilizadores de segunda generación (Arad et al., 2016).

Los fotosensibilizadores de segunda generación comprenden dos grandes grupos (Vara, 2017):

- **Derivados porfirínicos:** Comprenden estructuras macrocíclicas y sus derivados denominadas porfirinas. Ejemplos: Clorinas, bacterioclorinas, ftalocianinas, porfíricenos y texafirinas. porfirinas, feoforbidas, bacteriofeoforbidas.
- **No porfirínicos:** antraquinonas, fenotiazinas, xantenos y cianinas, curcuminoides.

5.3.3. Clorinas y bacterioclorinas

Son porfirinas hidrofílicas reducidas, la figura 10 muestra moléculas representativas, donde se observa una estructura caracterizada por ser un compuesto orgánico macrocíclico y heterocíclico aromático, que consiste en un conjunto de cuatro anillos de pirrol, uno de los cuales está en forma reducida, unidos por cuatro enlaces metino (=CH-), siendo un análogo estructural de la porfirina.

Exhiben buena producción de especies reactivas del oxígeno (EROs) y alto rendimiento cuántico de producción de $^1\text{O}_2$, propiedades de absorción intensa a longitudes de onda mayores, por su naturaleza aromática estos compuestos absorben intensamente en la región del infrarrojo cercano, además de tener una adecuada estabilidad (Vara, 2017).

Algunos ejemplos de fotosensibilizadores de segunda generación son los derivados de clorinas, bacterioclorinas y ftalocianinas, que pueden tener una acción más eficiente en ciertos tumores profundos debido a su fuerte absorbancia en la región de color rojo intenso permitiéndoles una mayor penetración de la luz en el tejido (Verget, et al 2023).



Figura 10: Clorinas y bacterioclorinas (Vara, 2017).

5.3.4. Ftalocianinas

Otras moléculas macrocíclicas similares a la porfirina son las ftalocianinas como se muestra en la figura 11, debido a su naturaleza aromática estos compuestos absorben intensamente en la región del infrarrojo cercano y presentan muy buena producción de ERO además de una excepcional estabilidad. Como desventaja presentan baja solubilidad en disolventes, evidenciando elevada tendencia de agregación.

Los FS de derivados tetrapirrólicos, como las porfirinas, clorinas, ftalocianinas, así como compuestos tipo BODIPYs (borodipirrometano) conforman los grupos más importantes de moléculas estudiadas en la investigación de la TFD (Verget et al., 2023).

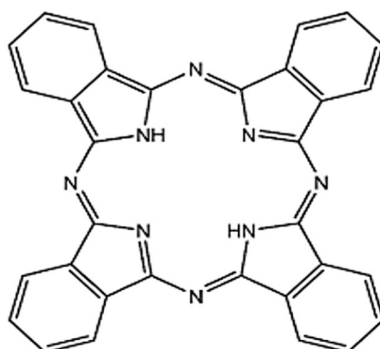


Figura 11: Ftalocianinas (Vara, 2017).

5.3.5. Derivados de los porfíricos y las texafirinas

Son los macrociclos porfirínicos menos estudiados como se muestran en la figura 12, pero que presentan potenciales aplicaciones fotodinámicas ya que se caracterizan por ser eficientes productores de ERO, presentar máximos de absorción a longitudes de onda superiores a los 700 nm y ser estructuras químicas versátiles (Vara, 2017).

El porfíceno es un macrociclo tetrapirrólico e isómero estructural de la porfina en el que en vez de intercalar puentes de un solo átomo de carbono entre los pirroles, se intercalan puentes de 2 átomos de carbono entre dos bipirroles; por lo tanto existe una circulación de 18 electrones y el macrociclo es totalmente aromático. Su descubrimiento se debe a E. Vogel en 1986, quien lo llamó porfíceno por ser un híbrido entre una porfirina y un aceno. Posteriormente se describieron los 2, 7, 12, 17- tetraalquilporfínicos con restos R = metilo, etilo y propilo, y desde entonces no se han dejado de describir periódicamente derivados con sustituyentes en otras posiciones, así como determinados complejos metálicos. Los análisis de rayos X muestran que los porfínicos son compuestos centrosimétricos de estructura casi plana. Debido a la simetría menor que presentan los porfínicos respecto de las porfirinas, se observa un aumento del coeficiente de absorción en la zona visible del espectro, este aumento de la absorbancia de las bandas Q es debido a que transiciones prohibidas por la simetría de las porfirinas pasan a ser permitidas en los porfínicos. Los estudios realizados sobre propiedades fotoquímicas de los porfínicos (rendimientos cuánticos de fluorescencia, de triplete y de formación de oxígeno singlete) muestran que son buenos candidatos para ser utilizados en la TFD del cáncer (Arad et al., 2016).

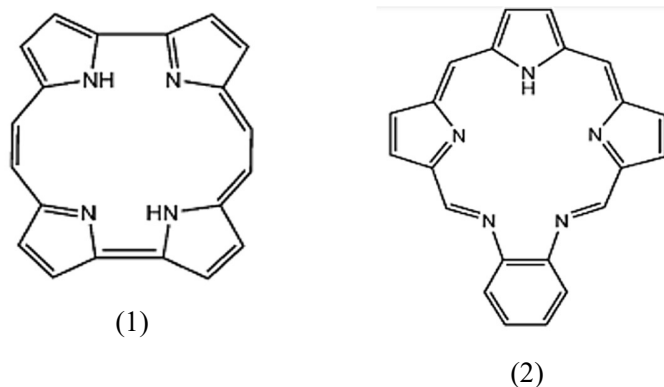


Figura 12. Porficenos (1), Texafirinas (2) (Vara, 2017).

Los fotosensibilizadores porfirínicos que se ejemplifican en la figura 13, comprenden estructuras macrocíclicas y sus derivados denominadas porfirinas, tales como clorinas, bacterioclorinas, ftalocianinas, porficenos y texafirinas, entre otros.

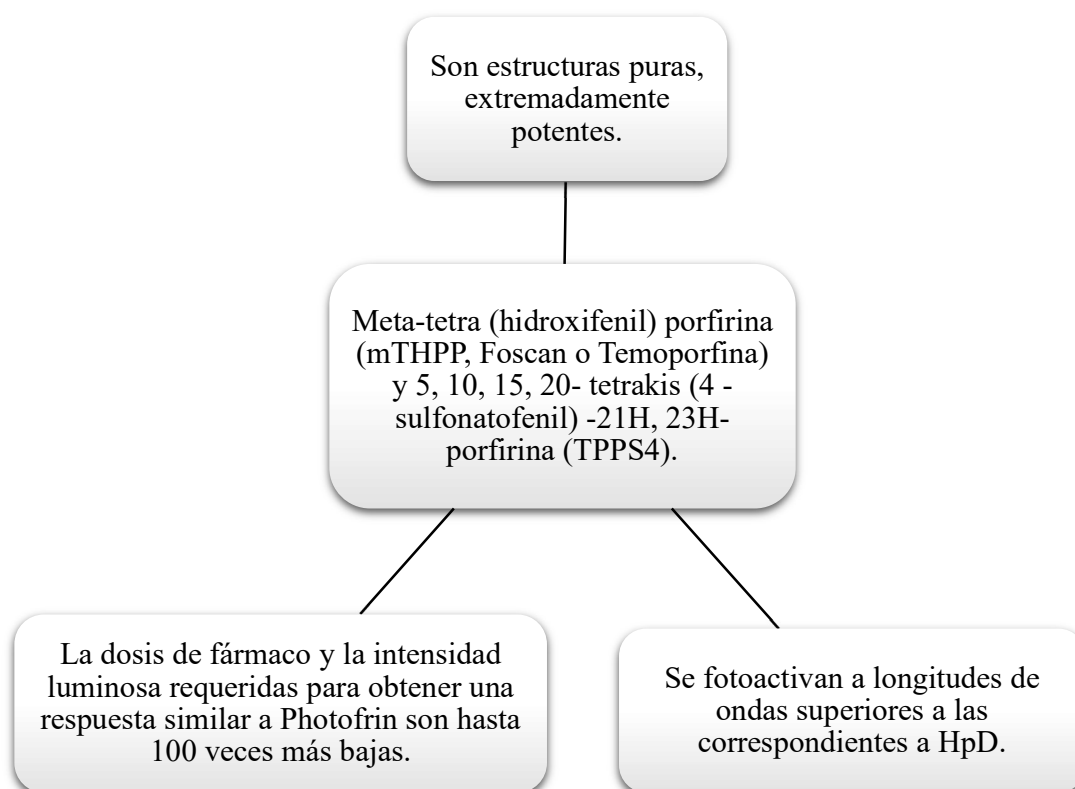


Figura 13. Fotosensibilizadores porfirínicos (Vara, 2017).

5.3.6. Fotosensibilizadores no porfirínicos

Compuestos catiónicos como fenotiazinas, que incluyen Azul de Metileno (AM) y Azul de Toluidina (AT).

Características: La figura 14 muestra la estructura característica de compuestos catiónicos, tales como las fenotiazinas, que incluyen Azul de Metileno (AM) y el Azul de Toluidina (AT). Donde se observa una estructura característica química de un compuesto heterocíclico aromático.

La carga positiva les confiere alta selectividad por las células cancerígenas y bacterianas; debido a que el potencial de membrana mitocondrial de las células tumorales es más negativo y por otra parte, la pared celular de las bacterias posee componentes aniónicos que interaccionan fácilmente con fármacos catiónicos (Vara, 2017).

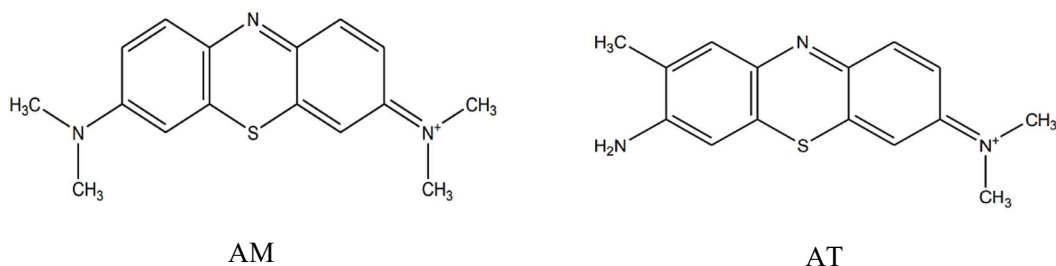


Figura 14. Fs tiazínicos Azul de Metileno y Azul de Toluidina (Vara, 2017).

Aplicaciones

- **Azul de Metileno (AM) y Azul de Toluidina (AT):** Carcinoma de células basales, sarcoma de Kaposi, ensayos in vitro adenocarcinoma, carcinoma de vejiga y células tumorales cervicales, fotoinactivación de bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y evaluación para tratamiento de la periodontitis crónica (Vara, 2017).

(Romaní, J. 2017), nos menciona que el azul de metileno es una fenotiazina fotoactivable, muy adecuada para producir citotoxicidad gracias a su naturaleza catiónica.

5.3.7. Representantes de la familia de los xantenos

Destacan Rosa de Bengala (RB) y el éster metílico de 4,5 - dibromorodamina (TH9409), como se muestra en la figura 15.

La presencia de átomos de halógenos en la estructura favorece la producción de $^1\text{O}_2$.

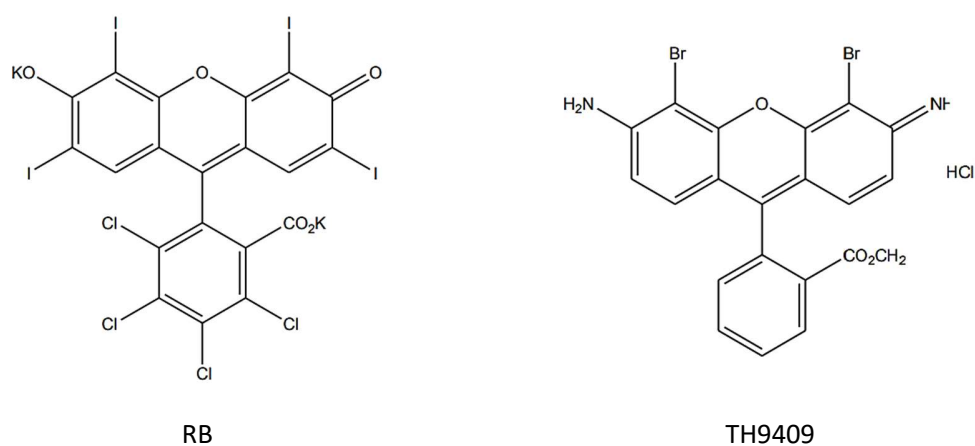


Figura 15. Xantenos (Vara, 2017).

Los xantenos son una clase especial de compuestos tricíclicos que incorporan oxígeno y se caracterizan por un núcleo de dibenzo[b,e]pirano. La mayoría de los xantenos conocidos se obtienen artificialmente, mediante procesos de ciclación de componentes básicos adecuados o mediante modificación de estructuras relacionadas, concretamente las xantonas. La presencia de diferentes sustituyentes en la posición 9 implica un gran impacto en sus propiedades físicas y químicas, así como en sus aplicaciones biológicas. Se ha informado que el 9H-xanteno, el 9-hidroxixanteno, el ácido xanteno-9 carboxílico como se muestra en la figura 16 y sus respectivos derivados exhiben actividades biológicas notables, a saber, neuroprotección, antiparasitaria, citotóxica y antibacteriana. Estos compuestos también se han utilizado como sensibilizadores en terapia fotodinámica (Maia et al., 2021).

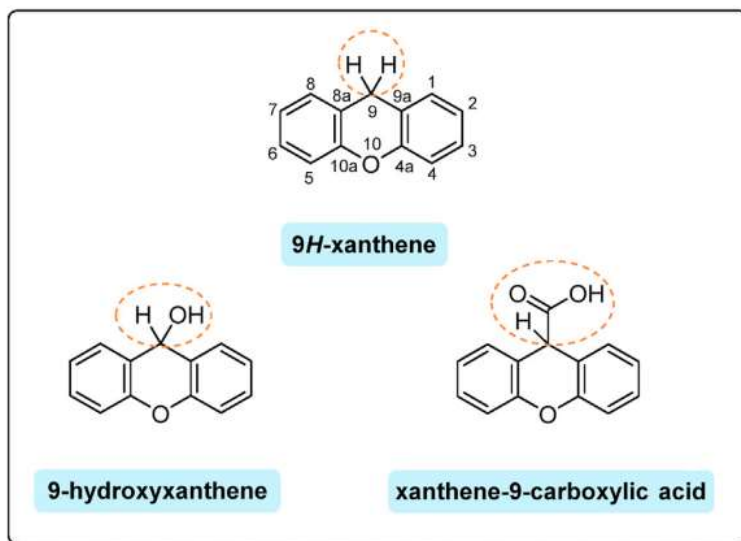


Figura 16: Estructuras de xanteno (Maia et al., 2021).

Aplicaciones (Vara, 2017)

- **Rosa de Bengala (RB):** Carcinoma mamario y melanoma metastásico.
- **TH9409:** Enfermedad injerto contra huésped.

5.3.8. Antraquinonas y cianinas

De las familias de Fs no porfirínicos más estudiadas.

Las quinonas constituyen una clase de compuestos orgánicos caracterizados por la presencia de una estructura dicetona cíclica. Las 9,10 antraquinonas (9,10-dioxoantracenos) representan un subgrupo importante. Su estructura se basa en el sistema aromático rígido y plano de tres anillos antraceno, que contiene dos funciones ceto en las posiciones 9 y 10 (Fig. 17). El nombre “antraquinona” fue propuesto por Graebe y Liebermann en 1868, sin embargo, el compuesto fue sintetizado por Laurent en 1840 mediante la oxidación del antraceno con ácido nítrico, e inicialmente recibió el nombre de antracenusina.

También fue preparado por Anderson, quien lo llamó oxantraceno, y por Fritsche en 1868 mediante oxidación del antraceno con ácido crómico. Graebe y Liebermann establecieron la relación entre antraceno, antraquinona y alizarina (Fig. 17) proponiendo la fórmula estructural del antraceno y sintetizando alizarina a partir del antraceno como el primer tinte natural preparado sintéticamente. Sin embargo, fue Fittig en 1873 quien defendió la estructura dicetona correcta de la antraquinona.

Las antraquinonas constituyen una clase importante de compuestos con una amplia gama de aplicaciones. Ejemplos de derivados de antraquinona que se utilizan en la práctica clínica incluyen antraciclinas y fármacos anticancerígenos, hasta el momento la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. ha aprobado seis miembros de esta clase para uso clínico: daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina y valrubicina (Malik et al., 2016).

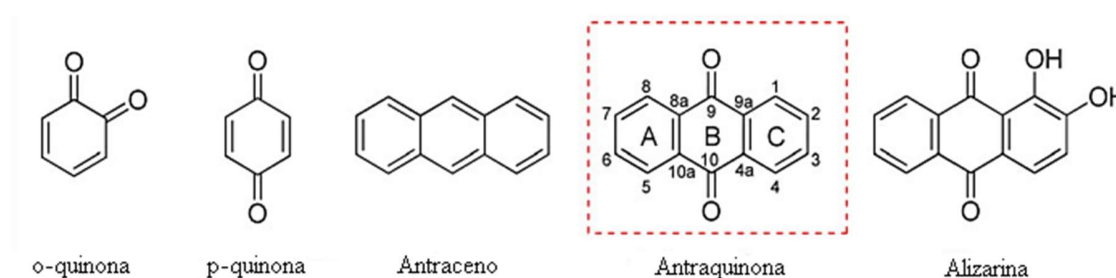


Figura 17: Estructuras químicas (Malik et al., 2016).

Aplicaciones

- **Merocianina 540** (Figura 18) es el representante de las cianinas evaluado en TFD de leucemia y neuroblastoma.

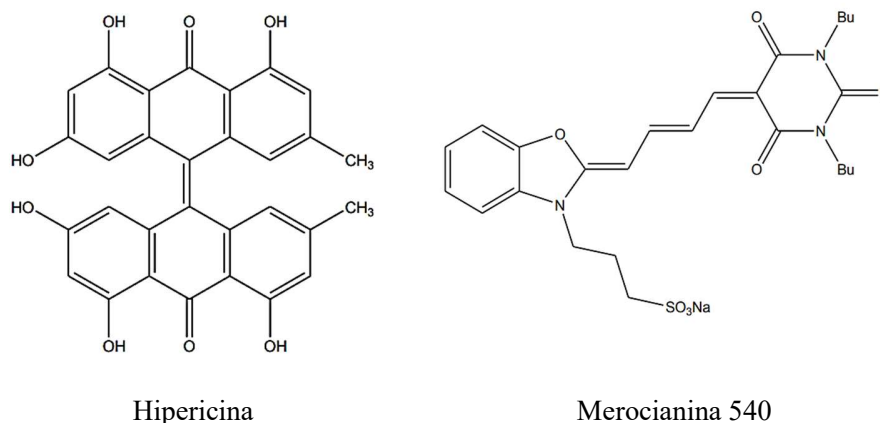


Figura 18. Antraquinonas y cianinas (Vara, 2017).

5.3.9. Fotosensibilizador endógeno

Es la administración de precursores metabólicos para inducir la generación de Protoporfirina IX (PpIX), como se muestra en la figura 20.

Características

Intermediario en la biosíntesis de la hemoglobina (proteína de unión al oxígeno en los glóbulos rojos) y mioglobina (proteína que une el oxígeno a los músculos). Al administrar un exceso de ALA se estimula la síntesis de PpIX, que en condiciones normales, está presente en una concentración extremadamente baja. El cual puede acumularse y aplicarse en el tratamiento fotodinámico, como se representa en la figura 19.

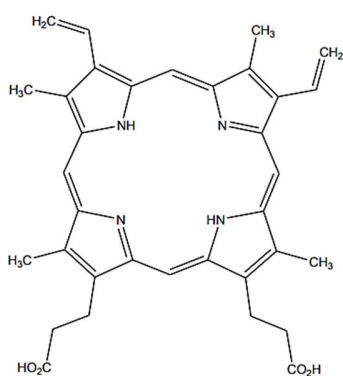


Figura 19. PpIX (Vara, 2017).

Aplicaciones

Queratosis actínica, carcinoma basocelular, enfermedad de Bowen y cáncer de vejiga. Detección de lesiones e identificación de márgenes de resección quirúrgica por fluorescencia de PpIX al excitarse con la luz violeta (Vara, 2017).

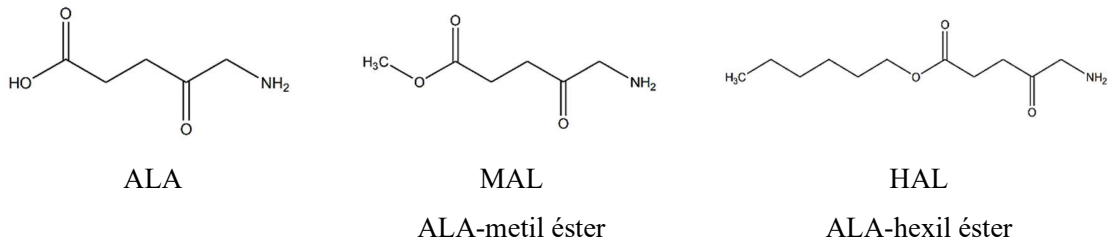


Figura 20. ALA y sus derivados (Vara, 2017).

5.4.0. Fotosensibilizadores de tercera generación

La combinación de Fs y diferentes sistemas de vectorización, llamando por vectorización al recurso destinado a modular el transporte, absorción y la biodistribución de un principio activo optimizando su liberación mediante la administración de un sistema que se distribuye por el organismo que al alcanzar la diana libera el principio activo, dio origen a los Fs de tercera generación también conocidos como nanofotosensibilizadores. Con el objetivo de que el principio activo se libere exclusivamente en el lugar donde debe ejercer su acción (Vara, 2017).

Según (Arad., et al 2016) la baja solubilidad de algunos fotosensibilizadores requiere su formulación en vehículos adecuados; ya sea pasivos como liposomas, dispersiones en aceites, partículas poliméricas biodegradables o conjugados fotosensibilizador-polímero hidrofílico o activos como complejos con lipoproteínas de baja densidad (LDL) o con anticuerpos monoclonales que dirigen el fotosensibilizador al tumor de forma mucho más selectiva consiguiéndose disminuir las dosis de aplicación.

Por mencionar algunos tipos de vectores encontraremos la nanopartículas poliméricas (sistema coloidal biodegradable donde la molécula activa puede ser encapsulada) y nanopartículas lipídicas sólidas constituidas por un núcleo sólido hidrofóbico de lípidos unidos a una monocapa de fosfolípidos (Pérez, 2018).

5.4.1. Fotosensibilizadores acarreados en LDL

Una vez inyectado el fotosensibilizador en la corriente sanguínea, puede asociarse con diferentes componentes del plasma, tales como lipoproteínas de densidad baja (LDL), de densidad elevada (HDL) o de densidad muy baja (VLDL), albúmina, globulinas, etc. El grado de asociación parece estar relacionado con su grado de hidrofobicidad, si se inyecta un fotosensibilizador hidrofóbico por vía intravenosa, éste se une mayoritariamente a las lipoproteínas, mientras que si es hidrofílico, es principalmente transportado por albúmina y otras proteínas plasmáticas (Arad et al, 2016).

Las reacciones fotocitotóxicas ocurren solo dentro de los tejidos patológicos, en el área de distribución del fotosensibilizador, lo que permite la destrucción selectiva. Los fotosensibilizadores se acumulan en concentraciones significativamente más altas en las células cancerosas que en las células regulares; ya que las células cancerosas que se dividen con vehemencia muestran una mayor captación de lipoproteínas LDL, que actúan como un “transportador” del fotosensibilizador a los tejidos cancerosos, además de que las fotolesiones de las paredes de los vasos sanguíneos atraen neutrófilos y macrófagos (Kwiatkowski et al, 2018).

Ventajas de los sistemas transportadores

- Protegen al agente terapéutico de la degradación prematura.
- Aumentan la solubilidad del fármaco, disminuyendo su agregación.
- Incrementan el tiempo de circulación del fármaco en el torrente sanguíneo.
- Mejoran la incorporación celular.
- Aumentan la selectividad hacia las células blanco.
- Posibilitan la coadministración de dos o más fármacos.

Ejemplos de sistemas transportadores de fármacos empleados

- Liposomas
- Micelas
- Nanopartículas sólidas

Modificaciones para aumentar la selectividad del medicamento en terapia fotodinámica:

- Combinaciones de fotosensibilizadores de segunda generación con moléculas centradas en el receptor objetivo.
- Combinaciones de fotosensibilizadores con lipoproteína LDL, debido al hecho de que las células tumorales proliferantes necesitan más colesterol para la síntesis de paredes celulares.
- Conjugación de un fotosensibilizador con un anticuerpo monoclonal dirigido al antígeno específico de células cancerosas.
- Uso de marcadores de superficie tumoral, como receptores de factor de crecimiento, receptores de transferrina o hormonas (por ejemplo, insulina), (Kwiatkowski et al., 2018).

Agentes fotosensibilizadores

Además de la muerte directa de las células tumorales, la TFD ha demostrado inducir la regresión tumoral mediante otros mecanismos como el daño fotoinducido a la vasculatura tumoral o la activación del sistema inmune contra el tumor; la protoporfirina 9 se acumula en las células cancerosas latentes ya que tienen una mayor absorción de ALA por salida reducida de protoporfirina 9 por lo que la acumulan más; el FS se acumula preferentemente en el tejido tumoral gracias al efecto EPR (Enhanced Permeability and Retention); el cual explica la acumulación selectiva de macromoléculas en el entorno tumoral mediante la suma de dos mecanismos (Truchado, 2019):

1. El aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, como resultado de un endotelio desorganizado debido a la rápida formación de vasos sanguíneos en respuesta a las señales angiogénicas emitidas por el tumor, y 2. El aumento de la retención en la zona tumoral como resultado de un drenaje linfático insuficiente.

También se descubrió que se puede usar metotrexato; ya que el metotrexato puede aumentar los efectos fotosensibilizadores de los fármacos empleados en la terapia fotodinámica como se muestra en la tabla 2.

Agentes fotosensibilizadores	
Antibióticos/Antimicrobianos:	Ceftazidima, sulfonamidas, tetraciclínas, ácido nalidixico, trimetropin, fluorquinolonas, clioquinol, salicilanidinas halogenadas, triclosán
Antifúngicos:	Griseofluvina, ketoconazol
Agentes cardiacos:	Amiodarona, captopril
AINES:	Benoxaprofeno, naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, AAS, oxifenbutazona, etofenamato, bencidamida, piroxicam
Agentes quimioterapéuticos:	Dacarbazina, 5-Fuorouracilo, vinblastina, metrotexate
Agentes psiquiátricos:	Fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas
Colorantes:	Eosina, azul de metileno, rosa bengala, fluoresceína
Diuréticos:	Furosemida, hidroclorotiazida
Hipoglicemiantes orales:	Clorpropamida, gliburida, tolbutamida
Perfumes:	Aceites esenciales, 6-metil cumarina, aldehído cinámico, musk-ambrette
Plantas:	Furocumarinas (psoralenos), compositae, carotenos
Filtros solares:	PABA, benzofenonas, cinamatos, derivados del alcanfor, octocrileno, dibenzoímetanos
Retinoides:	Isotretionina, etretinato
Alquitranes y derivados	

Tabla 2. Agentes fotosensibilizadores (Sirra et al., 2015).

6. Formulaciones para el transporte de fotosensibilizadores

Nuevos aspectos biofarmacéuticos están relacionados fundamentalmente con su tamaño pequeño y la interacción con las células, lo que incluye aspectos como la interacción con la membrana celular, el tráfico de los sistemas en el interior celular, el acceso al citoplasma, el paso a través de la membrana nuclear, entre otros; por ende, Según (Igartúa., 2019) la nanotecnología farmacéutica es la aplicación de la nanomedicina al ámbito farmacéutico, con una base especial en el entendimiento molecular de las interacciones a escala nanométrica.

El prefijo “Nano” proviene del griego que significa “nanos”, incorporado al español como prefijo de ‘muy pequeño’, y que en el campo de las nanociencias representa la mil millonésima parte de algo (Márquez et al., 2021).

La nanotecnología por lo tanto se puede describir como la comprensión y el control de la materia en dimensiones entre aproximadamente 1 y 100 nanómetros y hace referencia a un campo multidisciplinario que se encarga del estudio, el diseño, la síntesis y la aplicación de materiales y sistemas funcionales a través de su control a nivel de nanoescala (Rojas-Aguirre et al., 2016).

Para entender un poco más acerca de las formulaciones para el transporte de fotosensibilizadores se presenta en la figura 21 y 22 los tipos de nanomateriales utilizados para estos fines.

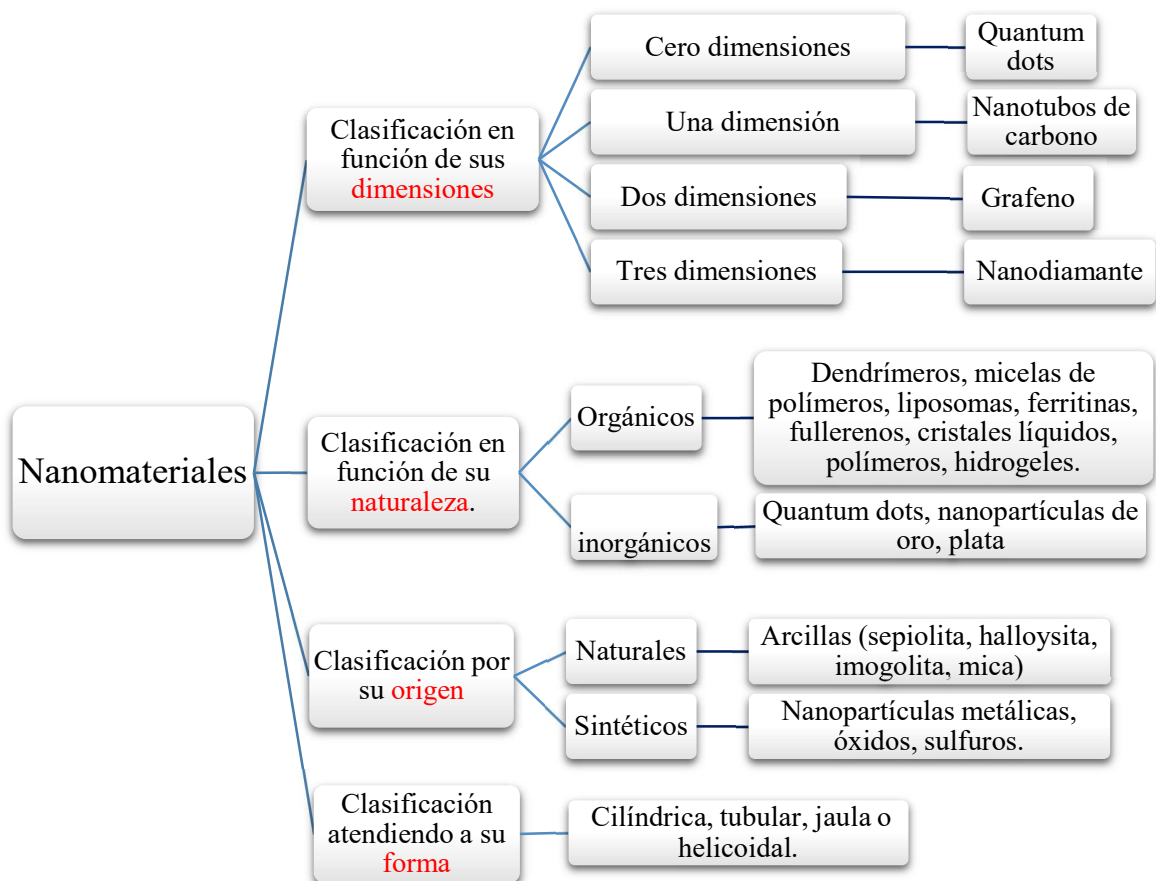


Figura 21. Tipos de nanomateriales (Silva et al., 2022).

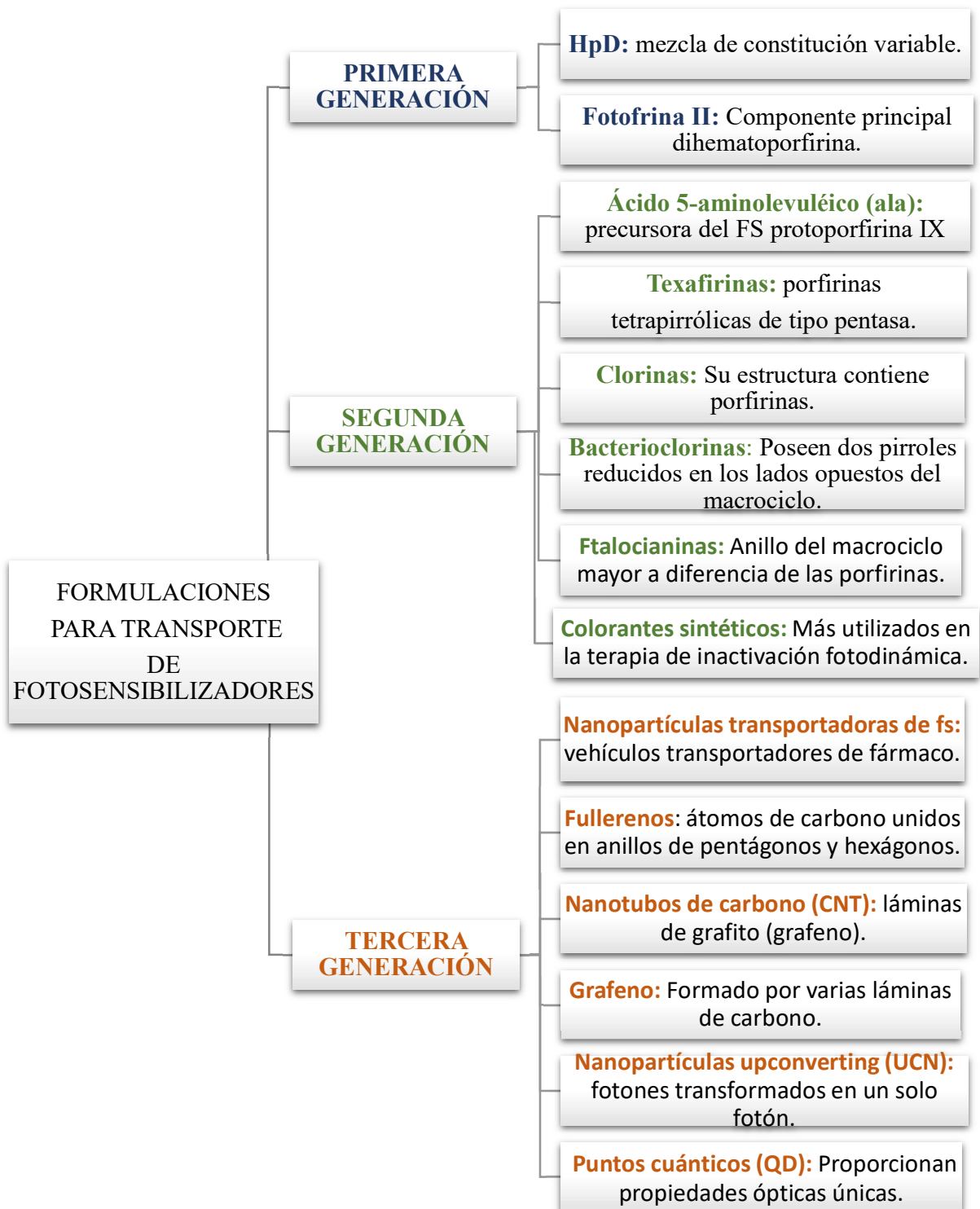


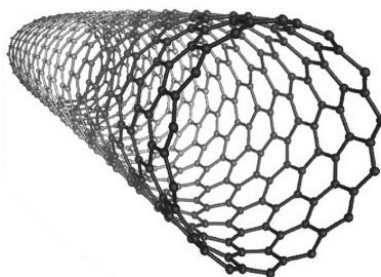
Figura 22. Formulaciones representativas de fotosensibilizadores (Gómez, 2023).

6.1. Nanotubos de carbono

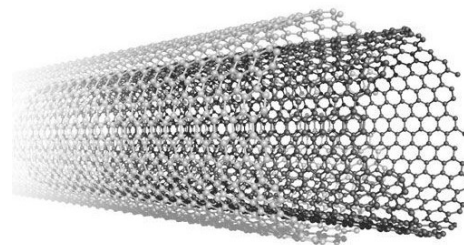
Dentro de sus propiedades pueden utilizarse como vehículos como se muestra en la tabla 3, con alta penetración en la membrana celular para su empleo en terapia fotodinámica (PDT). La complejidad de los nanotubos (figura 23), y los FS han servido para imagenología de cáncer. Asimismo, varios estudios confirman que los mismos nanotubos producen altas relaciones de señal-ruido al emplearse para la detección de células cancerígenas mediante fluorescencia (Gómez et al., 2023).

Nanotubos de carbono	
Vehículo	Un fotosensibilizador hidrofóbico se une a nanotubos de carbono (como en la funcionalización de los nanotubos monocapa (SWCNT) con veteporfirina) de tal forma que se obtenga un elevado rendimiento cuántico de $^1\text{O}_2$.
Complejo SWCNT-porfirina	Demostró dañar la membrana celular de bacterias tras irradiación.
SWCNT recubiertos por azul de Evans y Ce6 soportado en albúmina	Pueden aumentar la estabilidad y prolongar la circulación sistémica.
Imagenología	Los mismos nanotubos producen altas relaciones de señal-ruido al emplearse para la detección de células cancerígenas mediante fluorescencia.

Tabla 3. Nanotubos de carbono (CNT) (Gómez, et al 2023).



Estructura de nanotubos pared sencilla (NTCPS).



Estructura de nanotubos pared múltiple (NTCPM).

Figura 23. Estructura de nanotubos (Sáenz et al., 2017).

6.2. Grafeno

Como propiedad más relevante la forma del óxido de grafeno (GO) tiene mejoras en la solubilidad con agua, también presenta facilidad en la modificación de superficie y biocompatibilidad lo cual amplía su límite de aplicaciones biológicas en terapia fotodinámica; el GO puede entonces entregar FS a células tumorales (Gómez et al., 2023).

Características

En presencia de luz crea electricidad (importante para la fototerapia). Al ser un producto biocompatible el grafeno (figura 24), puede ser aprovechado en el ámbito sanitario para transportar fármacos e, incluso, como biomarcador para la detección de células cancerígenas (Sáenz et al., 2017).

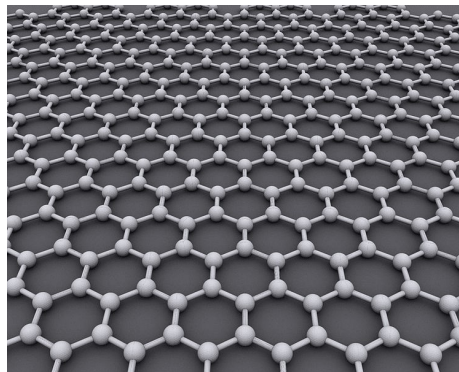


Figura 24. Estructura del grafeno (Sáenz et al., 2017).

Nanoacarreadores de GO acoplados con nanopartículas de Fe_3O_2 y quitosano: Para el transporte de FS, que manifiestan alta estabilidad, adecuada solubilidad en agua y biocompatibilidad que promueve la producción y liberación de $^1\text{O}_2$ en comparación con el FS solo.

- Funcionalización de las láminas con el copolímero plurónico conjugado con azul de metileno vía electrostática: Muestra un mayor consumo de células cancerígenas que sanas. (Gómez et al., 2023).

6.3. Otras estructuras

En la figura 25, encontramos el Nanohorn; esta nanoestructura también podría utilizarse como sistemas de transporte de medicamentos y ha demostrado su utilidad en la terapia fotodinámica contra el cáncer debido a que puede generar calor tras la absorción de luz de determinadas longitudes de onda. (López-Zalduendo, 2017)

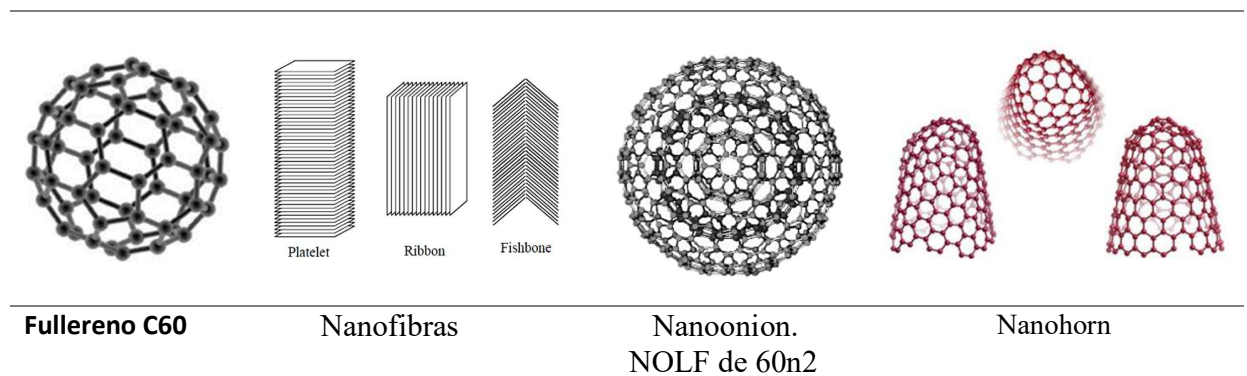


Figura 25. Otras estructuras (López-Zalduendo, 2017).

Nanodiamante. Varios estudios han sido los que han demostrado que el nanodiamante (figura 26), es menos tóxico que otras nanopartículas de carbono por lo que actualmente está siendo más investigado en el diagnóstico por imagen y la liberación de fármacos (López-Zalduendo, 2017).

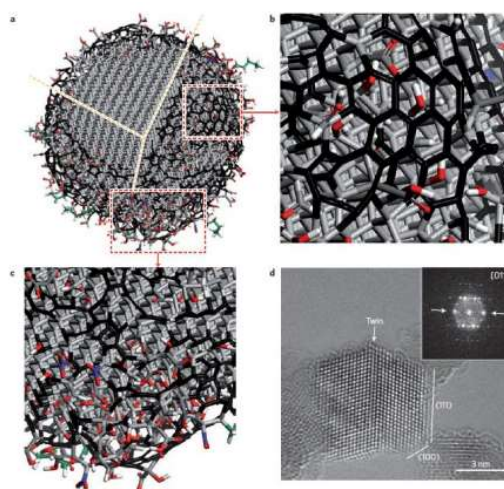


Figura 26. Nanodiamante (López-Zalduendo, 2017).

6.4. Liposomas

La palabra liposoma viene del griego: lipo, que significa “grasa” y soma, “cuerpo”. Actualmente, los liposomas tienen diferentes aplicaciones, desde los sistemas inteligentes de liberación de fármacos, conocidos como nanomedicamentos, hasta para silenciar genes dentro de las células. En su forma básica los liposomas (figura 27), son descritos como estructuras esféricas, organizadas en una doble capa de fosfolípidos. Estos últimos tienen forma de hebra y cuentan con una cabeza hidrofílica, que tiene una gran afinidad por las moléculas de agua, y una cola hidrofóbica, la cual, por el contrario, evita el contacto con el agua. Una de las características más notables y con mayor impacto es la capacidad de los liposomas para mantener aislado un compuesto químico del medio exterior (por ejemplo, del citoplasma celular).

Esta propiedad, combinada con una alta compatibilidad con los organismos vivos, otorga a los liposomas la capacidad de encapsular una gran variedad de sustancias, como medicamentos, proteínas y material genético (ADN y ARN), las cuales, una vez encapsuladas, pueden ser transportadas por el torrente sanguíneo o por otros mecanismos para posteriormente ser liberadas en regiones específicas del cuerpo (López et al., 2022).

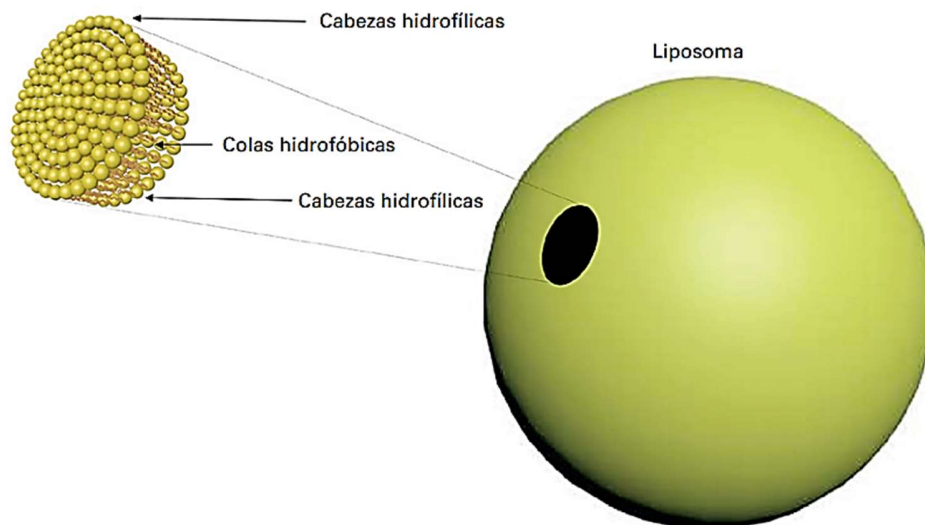


Figura 27. Liposoma y corte de la bicapa lipídica (López et al., 2022).

Tanto en el exterior como en el interior se encuentran las cabezas hidrofílicas; las colas hidrofóbicas están ubicadas entre las cabezas hidrofílicas.

Clasificación de los liposomas por sus características	
Por su lamelaridad (cantidad de dobles capas lipídicas) y tamaño	Por su composición.
Vesículas multilamelares (VML) >500 nm	Liposomas convencionales.
Vesículas olilamerales (VOL) 100-1 000 nm	Liposomas pegilados (se agrega una modificación en la superficie de los liposomas para tener mayores tiempos de circulación al ocultar su presencia en el cuerpo humano y evitar su eliminación).
Vesículas enormes unilamelares (VEU) >1 000 nm	Liposomas catiónicos usados en transfección; es decir, la introducción de ácidos nucleicos en las células.
Vesículas grandes unilamelares (VGU) >100 nm	Sensibles a estímulos exteriores (por ejemplo, cambio de pH).
Vesículas pequeñas unilamelares (VPU) 20-100 nm	Inmunoliposomas (químicamente se incorporan anticuerpos en la superficie que ayudan a los liposomas a localizar de manera específica ciertos tejidos; por ejemplo, tumores).
Nanopartículas liposomales (NPL) 20-100 nm	Liposomas para imagenología médica.

Tabla 4. Clasificación de los liposomas por sus características (López et al., 2022).

Liposomas para localizar tumores y tejidos enfermos

Mecanismo pasivo: Toma ventaja de la geometría y dimensiones de las nanopartículas y del tejido objetivo para lograr una máxima acumulación.

Mecanismos activos: usan atracciones intermoleculares para unir una nanopartícula con un sustrato de manera específica.

Obstáculos

- Filtrados rápidamente por el hígado y el bazo.
- Tamaños mayores a 200 nm tienen tiempos de circulación reducidos.

- Aun con tamaños entre (20 nm y alrededor de 200 nm), las partículas son limpiadas por el sistema mononuclear fagocítico, que “etiqueta” a los liposomas para su destrucción.

Posteriormente se descubrió que al agregar un polímero llamado polietilenglicol (mediante pegilación) es posible crear liposomas sigilosos, los cuales evitan ser marcados para su destrucción y que puedan circular por más tiempo en el organismo (López et al., 2022).

6.5. Micelas

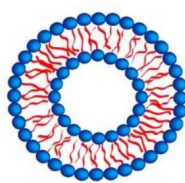
Son estructuras de monocapa formadas por tensioactivos anfífilicos o moléculas de copolímeros (figura 28), en las que la cabeza hidrofílica está en contacto con la fase acuosa (disolvente circundante) y las colas hidrófobas se dirigen al centro (Vara, 2017).

Micelas poliméricas

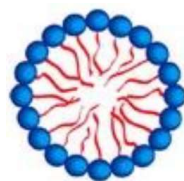
Presentan mayor estabilidad debido a la presencia de múltiples sitios de interacción hidrófobos en la cadena polimérica.

Ventajas

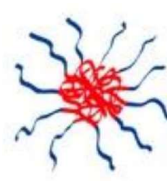
- Preparación simple.
- Carga eficiente del fármaco sin modificación química.
- Liberación controlada.



Liposomas



micelas de agentes
tensioactivos



Micelas poliméricas

Figura 28. Fabricación de liposomas (Vara, 2017).

6.6. Dendrimeros

El palabra “dendrímtero” surge del griego dendron y meros, que significan árbol y partes, haciendo referencia a la estructura ramificada de estas macromoléculas. También conocidas como moléculas en cascada, son polímeros tridimensionales (figura 29), obtenidos por síntesis orgánica que consisten en un “core” (núcleo) central con ramificaciones unidas covalentemente al core que crecen radialmente formando generaciones (G) y una superficie con múltiples grupos terminales (Igartúa, 2019).

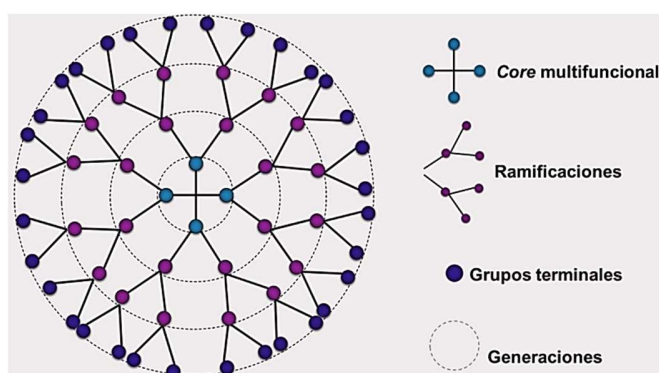


Figura 29. Representación en dos dimensiones de un dendrímtero (Igartúa, 2019).

Cuando incrementa la generación del dendrímtero, se incrementan proporcionalmente el tamaño, la forma globular, la rigidez de la estructura, la densidad de grupos terminales en la superficie y la densidad de grupos internos (figura 30).

	G0	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9
Diámetro	<1	1,9	2,6	3,6	4,4	5,7	7,2	8,8	9,8	10,6 (nm)
Distancia (entre grupos terminales)				~10,7	~10,25	~9,54	~8,46	~7,12	~6,52	(Å)
	Estructuras flexibles abiertas				Estructuras semi-rígidas con bolsillos internos (Interior accesible)			Estructuras rígidas cerradas (Interior inaccesible)		

Figura 30. Dendrimeros desde la G0 a G10. (Igartúa, 2019).

Estos dendrímeros (figura 31), son óptimos como nanotransportadores de drogas ya que pueden incorporar moléculas de fármaco en sus bolsillos internos, o bien anclarlos a sus grupos de superficie mediante interacciones iónicas o covalentes.

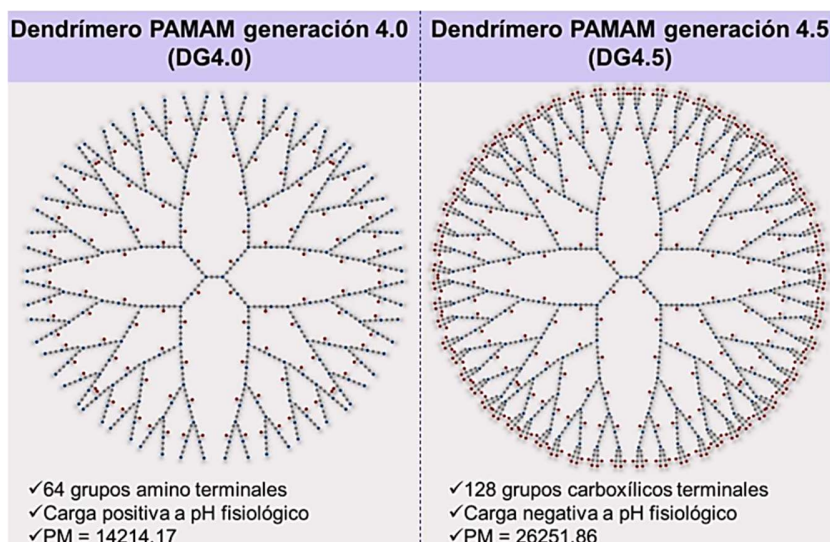


Figura 31. Representación de los dendrímeros PAMAM generación 4.0 y 4.5 (Igartúa, 2019).

6.7. Clasificación por composición (función de su naturaleza)

Orgánica: Son partículas sólidas producto de la autoorganización de moléculas orgánicas como lípidos o polímeros. Se pueden obtener por el método top-down (descendente) o por el método bottom-up (ascendente), y ser de tipo natural o sintéticas. En la naturaleza las podemos encontrar como nanopartículas orgánicas, ejemplo de ello son las proteínas, lípidos o estructuras más complejas como los virus (Silva et al., 2022).

Se preparan a partir de lípidos como:

- Liposomas.
- Niosomas.
- Transferosomas.
- Dendrímeros.
- Polímeros.

Características: Una de las principales aplicaciones de las nanopartículas orgánicas es la encapsulación de compuestos.

Ejemplos: dendrímeros, micelas de polímeros, liposomas, ferritinas, fullerenos, cristales líquidos, polímeros, hidrogeles, nanocelulosa.

6.8. Inorgánica

Se pueden formar a partir de elementos individuales o de compuestos químicos, se pueden sintetizar a través de diferentes métodos y a partir de diferentes materiales de origen. En todos los casos, los nanomateriales inorgánicos están estructurados por átomos unidos mediante enlaces covalentes, metálicos o iónicos, formando en la mayoría de los casos una estructura tridimensional (Silva et al., 2022).

Ejemplos: quantum dots, nanopartículas de Fe, Cu, Ag, Au.

Nanopartículas de Fe, Cu, Ag, Au.

Nanopartículas sólidas

Pueden estar constituidas por polímeros, metales, lípidos y cerámicas, entre otros materiales. Los más utilizados en el desarrollo de Fotosensibilizadores de tercera generación son las nanopartículas poliméricas, de sílice y de oro (Vara, 2017).

Nanopartículas basadas en polímeros

Características

- Pueden incorporar mayor cantidad de Fs y ofrecen un mejor control sobre el proceso de liberación.
- La matriz polimérica protege al fármaco de entornos agresivos.
- Los fármacos hidrófobos pueden ser atrapados fácilmente en el núcleo de las nanopartículas poliméricas, mediante interacciones hidrofóbicas o electrostáticas con los polímeros.

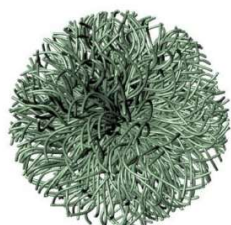
Nanopartículas de sílice

- Naturaleza no tóxica.
- Propiedades inertes y estables.
- Debido a que no son biodegradables, el tamaño de partícula debe ser cuidadosamente controlado para asegurar su eliminación.
- Alta capacidad de carga de los Fs.

Nanopartículas de oro

Las nanopartículas de oro incrementan el campo de la luz incidente a su alrededor, debido al efecto de resonancia de plasmón de superficie localizada, lo que podría aumentar la eficiencia de excitación del Fs que transportan.

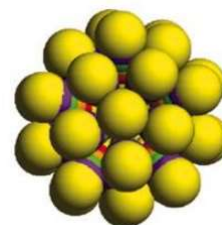
Estudios previos demostraron que la vehiculización de porfirinas, ftalocianinas y tiazinas en nanopartículas de oro (figura 32), incrementó el tiempo de circulación sanguínea, el suministro selectivo a los tejidos tumorales, el rendimiento cuántico de generación de $^1\text{O}_2$ y la actividad fotodinámica de los Fs libres (Vara, 2017).



Nanopartículas poliméricas



Nanopartículas de sílice



Nanopartículas de oro

Figura 32. Nanopartículas sólidas empleados en el desarrollo de Fs de tercera generación. (Vara, 2017).

6.9. Quantum dots (Puntos cuánticos QD)

Los QD (figura 33), son los nanocristales semiconductores fluorescentes que tienen las propiedades de la fotoluminiscencia controlable debido al efecto de la cuantización dimensional. En particular, dependiendo de la composición química y el tamaño de QD, la banda de emisión puede estar en cualquier sitio de un espectro desde ultravioleta hasta infrarrojo (Pleskova et al., 2018).

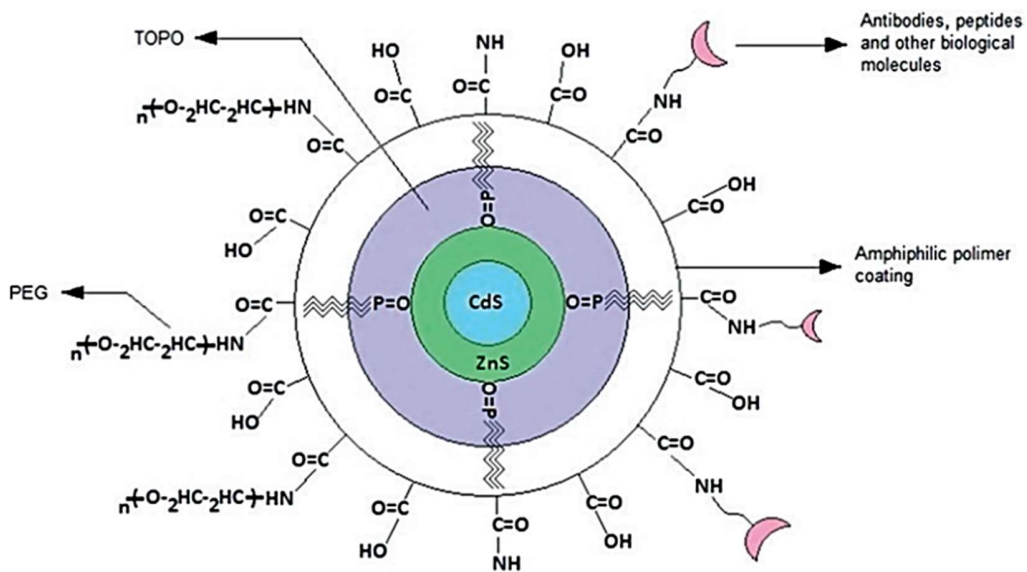


Figura 33. Puntos cuánticos (Pleskova et al., 2018).

Ejemplos

Mezcla no covalente de puntos cuánticos de seleniuro de cadmio (CdSe) y ftalocianina de zinc: Posee altas eficiencias de $^1\text{O}_2$ con estabilidad del sistema híbrido, donde los QD actúan como donadores de energía (Gómez et al., 2023).

7. Nanomedicina

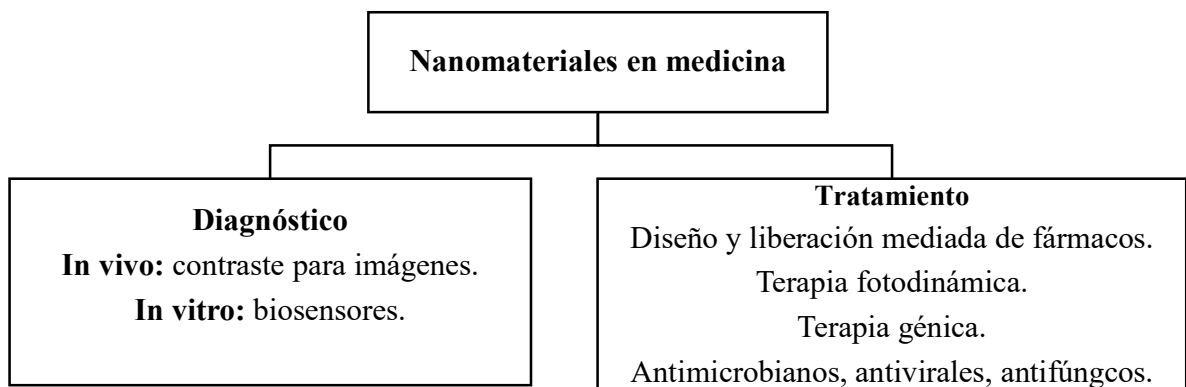


Figura 34. Nanomateriales de carbono en medicina (López-Zalduendo, 2017).

La nanomedicina (figura 34), busca desarrollar terapias que sean específicas del tejido/órgano afectado pudiendo traspasar las barreras biológicas del organismo y actuar a nivel local. De esta forma, los nanomedicamentos son capaces de atravesar los espacios intracelulares por convección y así llegar al intersticio enfermo y acumularse en él. En la biodistribución activa o “targeting activo” se busca la acumulación específica del nanomedicamento en el tejido dañado. Esto también es citado como liberación controlada de fármacos y consiste en emplear estas nanoestructuras para transportar medicamentos a los tejidos afectados siendo solo liberados cuando lleguen a ellos. La idea sobre la que se sustenta la liberación controlada de fármacos es la encapsulación de moléculas activas dentro o su adhesión a la superficie de nanoelementos, capaces de ser administrados por vía oral, intravenosa, inhalada o tópica. De esta manera, adoptarían el papel de “nanovehículos”.

Para que ocurra la acumulación específica del fármaco en el tejido enfermo, pueden añadirse proteínas u otras moléculas a la superficie de los nanomateriales que los hagan llegar a su objetivo. Por esta razón, el objeto principal de los nanomedicamentos es la caracterización minuciosa de las dianas moleculares y confirmar que estos solo intervienen en los tejidos para los que han sido sintetizados (López-Zalduendo, 2017).

Se ha demostrado que al funcionalizar los fotosensibilizadores con un anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), son capaces de dirigirse específicamente a las células cancerígenas que sobreexpresan este receptor.

De tal forma que, al aplicarse una irradiación electromagnética, sólo morirían las células tumorales, respetando las sanas. Toman parte una vez más la lámina de grafeno, el nanotubo de carbono y el fullereno C60 actuando como fotosensibilizadores de células tumorales induciendo su apoptosis (López-Zalduendo 2017).

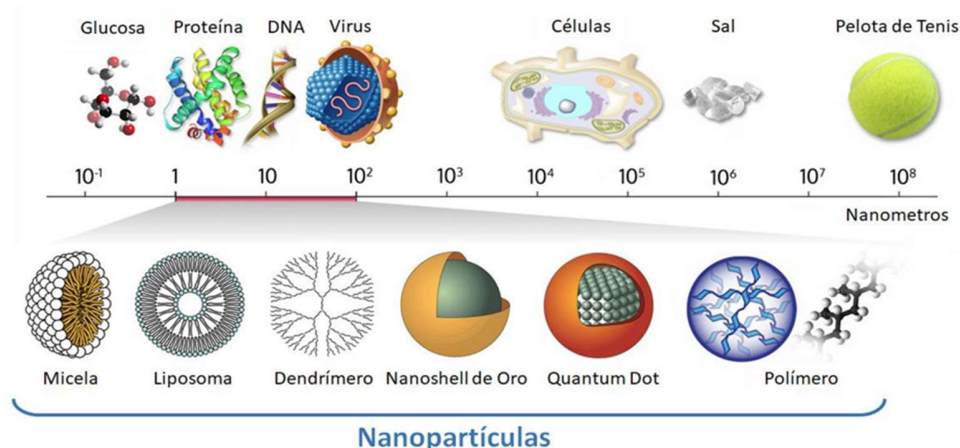


Figura 35. Escala de medidas nanopartículas (Siri, 2019).

7.1. Sistemas de liberación de respuesta fotodinámica.

El 41% de entidades químicas farmacológicas recientemente descubiertas, siguen siendo un desafío en el proceso de desarrollo de fármacos debido a su escasa solubilidad en agua, se representan por ende diferentes estrategias para mejorar la solubilidad (figura 36) y aumentar la velocidad de disolución de los fármacos (Santiago Villarreal et al 2019).

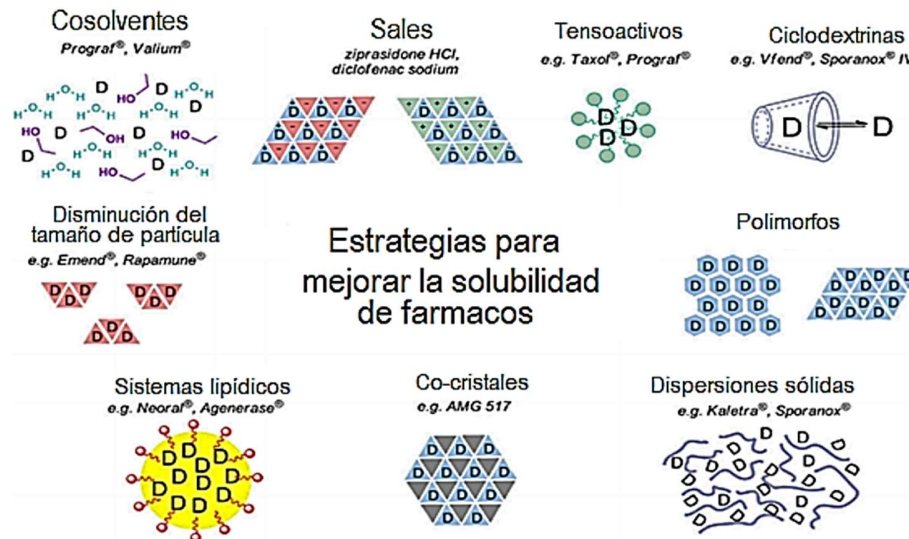


Figura 36. Estrategias para mejorar la solubilidad de Fármacos poco solubles (Santiago et al., 2019).

Formulaciones basadas en lípidos

Para que las formulaciones basadas en lípidos tengan éxito, los fármacos deben permanecer en un estado solubilizado durante la digestión y durante el proceso de formulación, ya que la precipitación de este puede ser perjudicial para el rendimiento de la formulación (Santiago et al., 2019).

Sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS)

Estas formulaciones son emulsiones, y son una mezcla de aceites y surfactantes en proporción adecuada que tienen la capacidad de formar rápidamente una microemulsión aceite en agua (o/w) (Santiago et al., 2019).

7.2. SNEEDS

El sistema de administración de fármacos autonanoemulsionante (SNEDDS) es una formulación isotrópica de nanoemulsión anhidra compuesta de aceite, tensioactivo, cotensioactivo y fármaco. Hoy en día, existen amplios intereses en los mismos debido a su potencial para optimizar la biodisponibilidad oral de los medicamentos insolubles, abriendo una nueva vía prometedora para el aumento de la solubilidad de los fármacos, la reducción de los efectos secundarios y la mejora de la capacidad antitumoral (Yin et al., 2021).

Las moléculas del fármaco pueden incorporarse en gotitas de aceite dispersas y solubilizarse en el sistema portador. El fármaco cargado en SNEDDS actúa constantemente sobre el objetivo sin ningún efecto alimentario y libera rápidamente el fármaco en el sitio objetivo específico (Kim et al., 2018).

Requerimientos:

- Requieren una cantidad mayor de excipientes lipídicos para solubilizar el fármaco en función de su solubilidad.
- Son termodinámicamente inestables y tienden a causar problemas de inestabilidad, como el aumento del tamaño de las partículas o la precipitación de fármacos insolubles en agua durante el almacenamiento.
- Están limitados por su capacidad de carga de fármacos y la cantidad de excipientes utilizados. Los tensioactivos y co-tensioactivos irritarían el tracto gastrointestinal en dosis altas y podrían tener limitaciones en sus niveles de absorción diarios.
- Se requiere una formulación para una capacidad máxima de carga de fármaco mientras se usan las cantidades mínimas posibles de excipientes solubilizantes.
- Para mejorar la biodisponibilidad oral del fármaco y la estabilidad física del sistema de dispersión, se ha introducido SNEDDS sólido, incorporando el pre-concentrado de SNEDDS líquido convencional en un vehículo sólido.
- Los SNEDDS sólidos combinan las ventajas del SNEDDS líquidos (mejoran la biodisponibilidad oral) con las de las formas farmacéuticas sólidas (estabilidad y fácil manejo). Sin embargo, el SNEDDS sólido es generalmente complicado y requiere mucho tiempo en términos de procesos de preparación y requiere una gran cantidad de excipientes para la emulsificación y posterior solidificación.

Sistemas de transporte y liberación basados en rHDL (partículas de lipoproteínas de alta densidad reconstituidas)

Las lipoproteínas son transportadores endógenos que se utilizan para transportar el colesterol y los triglicéridos entre el hígado y los demás órganos humanos. Están compuestos por un núcleo de lípidos no polares circunscritos por una monocapa de fosfolípidos que está incrustada con colesterol y apolipoproteínas (Gupta et al., 2021).

La lipoproteína de alta densidad (HDL) es una familia de partículas de 7 a 12 nanómetros, el tamaño ultra-pequeño les proporciona una gran superficie para el transporte eficiente de moléculas y las hace capaces de difundirse en los capilares sanguíneos más pequeños. Compuesta por apolipoproteínas y lípidos que funcionan como un sistema de transporte para una variedad de biomoléculas hidrofóbicas. Su biocompatibilidad y biodegradabilidad hace que la partícula sea un fuerte candidato para la administración segura y específica de fármacos ya que evita que provoquen una respuesta inmunológica.

7.3. rHDL, Transporte de colesterol y utilidad

Una vía atractiva para aprovechar la biología de HDL es utilizar HDL reconstituido (rHDL) como vehículo de administración de fármacos para la carga hidrofóbica. Varias apolipoproteínas han demostrado estar asociadas a HDL como ApoA-I y apoE que proporcionan estabilidad estructural y aumentan su solubilidad en el torrente sanguíneo, estas partículas posteriormente se convertirán en ligandos para receptores específicos que facilitarán la salida o entrada de lípidos a la célula receptora. Varios estudios enfatizan que rHDL tiene un gran potencial para atacar las células cancerosas ya que se ha informado que SR-B1 se expresa en gran medida en una variedad de células tumorales de cáncer. La regulación positiva de SR-B1 en varias células cancerosas probablemente esté relacionada con la alta demanda de colesterol y lípidos para satisfacer las demandas de proliferación y crecimiento celular en las células cancerosas. Las partículas de rHDL proporcionan un entorno similar a una membrana celular debido a su estructura de bicapa lipídica, por lo tanto, son capaces de albergar fármacos hidrófobos. La flexibilidad de la integración de carga permite la incorporación de múltiples tipos de medicamentos, por lo tanto, utilizar un enfoque de tratamiento basado en una mezcla cuidadosamente seleccionada de fármacos sería más eficaz (Simonsen, 2016).

Síntesis de rHDL

Los portadores de rHDL tienen que cumplir ciertas características fisicoquímicas para que puedan ser utilizados como vehículo de administración de fármacos. Estos transportadores artificiales deben ser similares en tamaño, densidad y características de superficie a los transportadores endógenos para una entrega eficiente de la carga de drogas. Los principales componentes para la preparación de rHDL son lípidos y apolipoproteínas.

Las moléculas hidrófobas se pueden encapsular en el núcleo intercambiando los lípidos del núcleo de lipoproteínas con las moléculas hidrófobas deseadas. Para utilizar este vehículo como vehículo de administración de fármacos, se requieren técnicas robustas para preparar una formulación bien optimizada que cumpla con los requisitos reglamentarios (Gupta et al., 2021).

Aplicaciones terapéuticas de Formulaciones liposomales de FS

Muchos FS utilizados en el tratamiento del cáncer tienen una estructura principal de tetrapirrol. La estructura de FS dicta sus propiedades fotofísicas y físicas. Dado que el FS tiende a ser al menos parcialmente hidrofóbico por naturaleza, los liposomas son muy adecuados para solubilizar o cargar estos compuestos dentro de su bicapa. Los liposomas son un vehículo farmacéutico bien establecido y representan un sistema atractivo para administrar FS, ya que pueden solubilizar FS y alterar potencialmente su farmacocinética y biodistribución y, por lo tanto, su eficacia y seguridad (Truchado, 2019).

8. Formulaciones en etapas preclínicas de Formulaciones liposomales

8.1 Ftalocianina de Zinc (II) (ZnPc)

Ftalocianina de Zinc (II) (ZnPc)	
Descripción	Compuestos macrocíclicos con una estructura muy similar a la de las porfirinas y un pico de absorción máxima a 670-700 nm.
Ftalocianina con propiedades para aplicación en TFD.	Ftalocianina de Zinc (ZnPc): alta estabilidad y absorbancia en la región roja del espectro y elevado rendimiento en la generación de oxígeno singlete ($\Delta\phi = 0.7$).
Problemas	solubilidad y agregación

Para solucionar estos problemas	Se ha usado ZnPc formulada en liposomas compuestos por palmitoil-oleoil-fosfatidilcolina y dioleoil fosfatidilserina.
Desarrollada por	QLT Phototherapeutics (Vancouver, Canadá) y patrocinada por la farmacéutica Ciba Geigy (Novartis, Basel, Suiza).
Cedida para estudio por	Prof. Jori (Universidad de Padua, Italia).
ZnPc CGP55847	ZnPc CGP55847 es la primera ftalocianina en alcanzar la fase de ensayo clínicos para su aplicación en TFD de cáncer temprano del tracto aerodigestivo superior en Suiza.

Tabla 5. Ftalocianina de Zinc (II) (ZnPc) (Truchado, 2019).

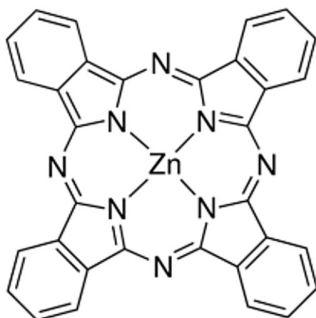


Figura 37. ZnPc (Truchado, 2019).

8.2. Meso-tetra (4-N-metilpiridil) porfina (TMPyP)

Meso-tetra (4-N-metilpiridil) porfina (TMPyP)	
Descripción	Pertenece a la familia de las porfirinas, este FS es una forma meso-tetra-sustituida para lograr una mayor solubilidad respecto a las porfirinas naturales.
TMPyP	Compuesto catiónico heterocíclico con un alto rendimiento en la producción de oxígeno singlete ($\Delta\phi = 0.7$).
Pico de absorción máximo en	Región azul del espectro denominado banda de Soret o banda B ($\lambda_{\max} = 424 \text{ nm}$), y otros 4 picos menores denominados bandas Q en las regiones verde y roja del espectro (518, 554, 585 y 630 nm).

Aprobación	No ha sido aprobado para su uso clínico, pero existen numerosos estudios preclínicos in vitro e in vivo que demuestran su potencial.
Usos	Tratamiento del cáncer y aplicaciones antibacterianas (recientemente revisados por García-Sampedro et al).

Tabla 6. Meso-tetra (4-N-metilpiridil) porfina (TMPyP) (Truchado, 2019).

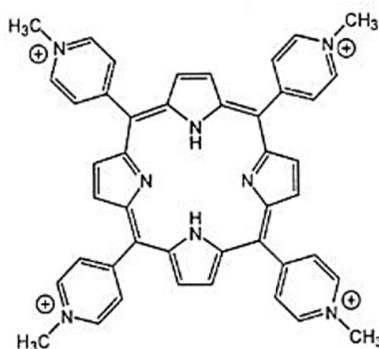


Figura 38. TMPyP (Truchado, 2019).

8.3. BODIPYs

BODIPYs	
Descripción	Compuestos basados en un núcleo de 4,4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-sindaceno.
Han emergido por	Cumplen con muchos de los requisitos de un FS óptimo, elevada estabilidad, resistencia al fotoblanqueo, coeficiente de extinción molar alto (que refleja una elevada capacidad para absorber luz) y una baja toxicidad en oscuridad.
Pico de absorción máximo en	Presentan una limitación para su aplicación en TFD, su pico máximo de absorción está situado en la región verde del espectro (510-530 nm), donde la penetración de la luz en los tejidos biológicos no es óptima.
Estudios	Diversos estudios apuntan a que, en algunos casos, la TFD con luz verde podría disminuir el daño en el tejido sano y el dolor;

	BODIPYs tradicionales para el tratamiento de lesiones superficiales o de órganos huecos podría suponer una ventaja.
Usos	Numerosos estudios se han centrado en intentar desplazar este pico de absorción a la región roja del espectro. Por ejemplo, los aza-BODIPYS (BODIPYS con el meso-carbono sustituido por nitrógeno) presentan una absorción máxima a 650-675 nm y han demostrado inducir fototoxicidad en cultivos celulares.

Tabla 7. BODIPYs (Truchado, 2019).

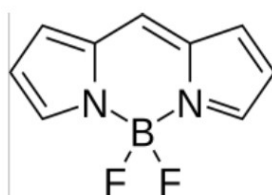


Figura 39. Estructura general de un BODIPY (Truchado, 2019).

Numerosos estudios han informado un aumento en la eficacia terapéutica después de la TFD con PS liposomales. Existe la posibilidad de que las formulaciones liposomales modulen el comportamiento y la interacción con los objetivos celulares. Los tintes más hidrofílicos pueden tener un beneficio farmacocinético en la encapsulación, Por ejemplo, el (indocyanine green ICG) liposomal se ha utilizado para la TFD y ha demostrado una mayor eficacia antitumoral, en comparación con el colorante libre, en la supresión del crecimiento tumoral en un modelo de cáncer de mama (Ghosh et al., 2019).

8.4. PS y sistemas de coadministración de medicamentos

Los liposomas pueden integrar PS y fármacos simultáneamente.

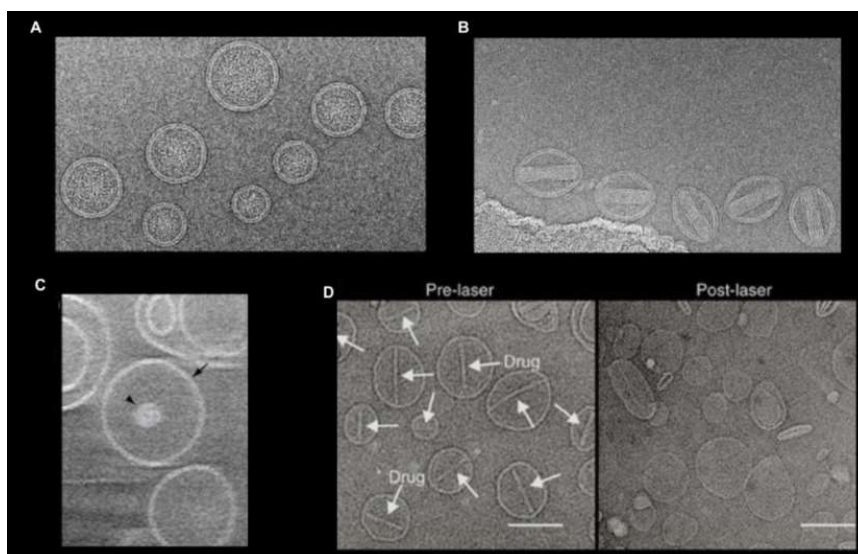


Figura 40. Imagen de liposomas de porfirina-fosfolípido

- A) Imagen de liposomas de porfirina-fosfolípido cargados con el fármaco anticancerígeno irinotecán.
- B) Imagen de liposomas de porfirina-fosfolípido cargados con el fármaco anticancerígeno doxorubicina.
- C) Nanoliposoma multi-inhibidor fotoactivable que contiene Monoácido derivado de benzoporfirina (BPD-MA) en bicapa y un inhibidor multiquinasa cabozantinib (XL184) cargado en su interior.
- D) Las flechas en las imágenes previas al tratamiento con láser indican la presencia de cristales de sulfato de doxorubicina dentro de los liposomas. La ausencia de cristales en las imágenes posteriores al tratamiento con láser indica que los cristales se disolvieron con la irradiación y simultáneamente se liberó el fármaco con un efecto mínimo sobre la estructura de los liposomas (Ghosh et al., 2019).

Formulaciones representativas de PS liposomales y sistemas de administración conjunta de fármacos.

PS y sistemas de coadministración de medicamentos				
PS	Carga	formulación liposomal	Relación de lípidos (mol.)	Relación PS
PoP	Doxorubicina	DSPC: DSPE-PEG-2K: CHOL	53:5:40	2mol. %
PoP	Doxorubicina	DSPC: DSPE-PEG-2K: DOPC: CHOL	53:5:5:40	0.3mol. %
PoP	Irinotecan	SPM: CHOL	53:45	2mol. %
PoP	Doxorubicina	DSPC: DSPE-PEG-2K: CHOL	53:5:40	2mol. %

PoP	Doxorubicina	DSPC: DSPE-PEG-2K: CHOL	53:5:4	2mol.%
HPPH lipid	Doxorubicina	DSPC: CHOL: DSPE-PEG-2K	50:35:5	10mol.%
PoP	Doxorubicina	DSPC: DOTAP: CHOL	38:20:40	2mol.%
PdPC(OBu) ₈	Tetrodotoxina	DSPC: DLPC: DSPG: CHOL	3:3:2:3	Post-carga 0.45mol. %
ICG	Calceína, Calceína y FITC dextrano	DPPC:DSPC:Lyso PC: DSPE- PEG	75:15:10:4	Post-carga 0.2µmol.
hCe6	AQ4N	DPPC: CHOL: DSPE-mPEG5k	6:4:0.5	0.5mol. %
hCe6	metformina	DPPC: CHOL: DSPE-mPEG5k:	6:4:0.5	0.5mol. %

Tabla 8. PS y sistemas de coadministración de medicamentos (Ghosh et al., 2019).

Luo et al. Informó sobre el desarrollo de liposomas sigilosos conocidos como liposomas LC-Dox-PoP para una circulación prolongada en la sangre.

Los liposomas Dox-PoP no solo mostraron una vida media de circulación prolongada de 21,9 h, sino que también mostraron una estabilidad de almacenamiento prolongada. La formulación liposomal (DSPC: DSPE-PEG-2K: PoP: Chol en proporción molar 53:5:2:40) encapsulada con doxorubicina cuando se inyecta por vía intravenosa en ratones con xenoinjertos pancreáticos subcutáneos en dosis de 3 a 7 mg/kg, seguido de irradiación NIR mostró la erradicación de tumores mientras que otras fotodinámicas y quimioterapias fueron ineficaces por sí solas.

9. Otras formulaciones

9.1. CGP55847®

CGP55847®	
Formulación	Liofilizada de Zn-Pc
Desarrollado y fabricado	CibaGeigy (que se convertiría en Novartis).
Formulación	Se forma con una inyección de solvente controlada, seguida de un intercambio de tampón en una solución de lactosa y una liofilización final con una composición de ZnPc: POPC: DOPS de 1:90:10 (proporción de masa) y un tamaño de liposoma de 70 a 80 nm.

Utilizado	Cuando se administró a ratones con tumores METH-A en dosis de 0,125 mg/kg, se lograron potentes curaciones tumorales con dosis de luz de 150–180 J/cm ² de irradiación láser de 671 nm.
Propiedades ventajosas	Se ha demostrado que CGP55847 se acumula mínimamente en el tejido muscular, pero bien en los carcinomas de Ehrlich y los melanomas B16, especialmente en las áreas necróticas.
Explorado para	CGP55847 se sometió a ensayos clínicos humanos de fase I/II en Suiza en pacientes que padecían carcinoma de células escamosas del tracto aerodigestivo superior en la década de 1990, pero aparentemente no se siguió desarrollando a partir de entonces.

Tabla 9. CGP55847® (Ghosh et al., 2019).

9.2. Porfirinas y clorinas

Porfirinas y clorinas	
Formulación	Estos contienen cuatro subunidades de pirrol unidas por cuatro puentes de metino. Sin embargo, la naturaleza hidrófoba de las porfirinas y los derivados de porfirinas conducen a la formación de agregados en medios acuosos, para superar esto, los liposomas se han utilizado como un enfoque eficaz para la entrega.
Vehículo	Recientemente se han estudiado varias formulaciones liposómicas cargadas de porfirinas. Varias formulaciones liposomales de clorinas se han centrado en el monoácido derivado de benzoporfirina (BPDMA) también conocido como verteporfina y el éster trimetilico de cloro e6 (Ce6) PS.
	Wang et al. Demostró la destrucción celular fototerapéutica mediante el método de irradiación dual utilizando construcciones de anticuerpo-PS mediante liposomas encapsulados con Visudyne®,

Explorado para	<p>una formulación liofilizada a base de lípidos/liposomas de verteporfina, también conocida como monoácido derivado de benzoporfirina (BPD-MA).</p> <p>Otro estudio demostró la erradicación completa de tumores cuando se utilizaron liposomas de larga circulación compuestos por Ce6:DLPC (dilauroilfosfatidilcolina):DOPE:DSPE-N-PEG-2000 en una proporción molar de 23:46:46:10 para TFD en líneas celulares de cáncer gástrico humano.</p> <p>Por otro lado se estudió in vivo la 2,3-dihidro-5,15-di(3,5 dihidroxifenil) porfirina (SIM01), una nueva difenilclorina PS encapsulada en liposomas basados en Dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), en xenoinjertos de ratones con adenocarcinoma humano HT29, se observó captación y fototoxicidad de SIM01 que conduce a una destrucción celular significativa.</p>
-----------------------	---

Tabla 10. Porfirinas y clorinas (Ghosh et al., 2019).

9.3. Ftalocianinas (Pc)

Ftalocianinas (Pc)	
Formulación	El comportamiento de Pc depende de la identidad del ion metálico central. La ftalocianina de zinc (II) (ZnPC) y el cloruro de ftalocianina de aluminio (III) (AlPC) son los más destacados entre los metal-PC que se han estudiado para la TFD.
Utilizado	Se usaron liposomas recubiertos con polietilenglicol (PEG) dirigidos intersticialmente cargados con ZnPC para tratar células de colangiocarcinoma extrahepático humano (Sk-Cha1 células).

	<p>Esta formulación liposomal consta de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), colesterol (CHOL) y distearoilfosfatidiletanolamina-polietilenglicol (DSPE PEG) (proporción de masa 66:30:4). Se observó que la generación máxima de ROS y el potencial de oxidación se obtuvieron cuando se cargó ZnPC como ZnPC:lípido en una relación molar de 0,003.</p> <p>Este estudio también mostró que la apoptosis y la necrosis inducidas por TFD dependen del tamaño, el potencial zeta y la captación del PS liposomal.</p>
Vehículo	ZnPC es hidrófobo e insoluble en agua, por lo que puede administrarse en formulaciones que incluyen liposomas.

Tabla 11. Ftalocianinas (Pc) (Ghosh et al., 2019).

9.4. Bodipy o 4,4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s- indaceno

Bodipy	
Formulación	<p>Se diseñó un dímero de monoácido derivado de benzoporfirina (BDP) ortogonal (Ab-DiBDP NP) mediante la sustitución de un grupo nitro en la posición meso.</p> <p>Estudios in vitro e in vivo demostraron que este dímero con mayor producción de oxígeno singulete encapsulado en liposomas Dioleoilfosfatidiletanolamina, hemisuccinato de colesterol, distearoilfosfatidiletanolamina y un cuerpo dimérico (DOPE, CHEMS, DSPE-mPEG2000 y DiBDP) con una relación molar de 50:50:0,5:0,5 era capaz de destruir selectivamente las células cancerosas usando fototoxicidad controlable NTR y fluorescencia e imágenes de marcador de hipoxia dual.</p>
Utilizado	Chen et al. Informó una formulación liposomal de un Bodipy dimérico (di-BDP) conjugado con anticuerpos anti-HIF para el tratamiento y la obtención de imágenes de tumores hipóxicos.

Explorado para	La TFD con liposomas fosfatidilcolina y Dioleoilfosfatidiletanolamina (Egg PC y DOPE) con compuestos de Bodipy resultó en una muerte celular significativa in vitro en TFD en estudios realizados en células de cáncer de ovario humano.
-----------------------	--

Tabla 12. Bodipy (Ghosh et al., 2019).

9.5. Rosa de bengala

Rosa de bengala	
Formulación	Tinción de xanteno hidrofílica que se usa ampliamente en el diagnóstico de trastornos oculares. Su naturaleza poco soluble en lípidos le impide cruzar las membranas biológicas y acumularse en los tumores.
Vehículo	Un estudio mostró que las propiedades fotofísicas del PS mostraron una mejora cuando el PS se encapsuló en liposomas basados en Dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC).

Tabla 13. Rosa de bengala (Ghosh et al., 2019).

9.6. Liposomas dirigidos a vasos

Liposomas dirigidos a vasos	
Formulación	El grupo de Oku presentó múltiples formas de mejorar la administración liposomal de monoácido derivado de benzoporfirina (BPD-MA) para mejorar el efecto antiangiogénico. La formulación básica incluía dipalmitoilfosfatidilcolina, 1-palmitoil-2-oleoil-glicero-3-fosfocolina, colesterol, dipalmitoilfosfatidilglicerol y anillo monoácido derivado de benzoporfirina A (DPPC, POPC, CHOL, DPPG y BPD-MA en relación molar 10:10:10:2.5:0.3)

<p>Utilizado</p>	<p>Doddapaneni et al. Demostraron la capacidad de los liposomas Pegilados cargados con ácido gambógico que contienen 1,2-dioleoil-3-trimetilamonio-propano (DOTAP) para atacar y suprimir el crecimiento tumoral.</p> <p>Luo et al. Prepararon liposomas de fosfolípidos de porfirina (PoP) que contenían DOTAP cargado con y sin encapsulación de doxorubicina. Los resultados demostraron la capacidad de DOTAP para mejorar la eficacia de los liposomas al aumentar la unión de los liposomas a la vasculatura del tumor.</p>
<p>Propiedades ventajosas</p>	<p>Los enfoques con liposomas vasculares tienen el potencial de producir tratamientos más efectivos al aumentar la concentración de PS en el sitio vascular objetivo.</p> <p>En la TFD vascular dirigida su eficacia está impulsada al realizar un tratamiento con luz mientras el PS circula en el torrente sanguíneo.</p>
<p>Explorado para</p>	<p>Primer método: incorporar PEG-diestearoilfosfatidiletanolamina a la formulación para preparar liposomas furtivos de verteporfina.</p> <p>Segundo método: conjugación de un péptido específico para células endoteliales angiogénicas a los liposomas.</p> <p>Tercer método: incorporar polietilenamina cetilada a la formulación para preparar liposomas policatiónicos.</p> <p>Estas formulaciones liposomales se probaron a diferentes dosis de PS, dosis ligeras e intervalos de luz-fármaco. Los liposomas preparados con el segundo y el tercer enfoque mostraron una captación más baja en el tejido tumoral pero una mayor reducción del tumor debido a la acumulación y erradicación específicas de la vasculatura angiogénica.</p>

Tabla 14. Liposomas dirigidos a vasos (Ghosh et al., 2019).

10. Formulaciones en etapas clínicas

Fotosensibilizadores aprobados para uso clínico.

Fotosensibilizadores			
FS	λ de exc.	Aprobación	Indicaciones
Photofrin®	630 nm	Mundial	Esófago de Barret, cáncer de esófago o pulmón.
Levulan®	635 nm	Mundial	Queratosis actínica leve o moderada.
Metvix®	570-670 nm	Mundial	Queratosis actínica y carcinoma basocelular.
Visudyne®	690 nm	Mundial	Degeneración macular asociada a la edad.
Foscan®	652 nm	Europa	Cáncer de cabeza y cuello avanzado.
Laserphyrin®	664 nm	Japón	Cáncer de pulmón temprano
SGX301	570-650 nm	Europa	Linfoma de células T cutáneo.
Redaporfin®	749 nm	Europa	Cáncer del tracto biliar.

Tabla 15. Fotosensibilizadores (Truchado, 2019).

Principales características de los fotosensibilizadores de segunda generación que están en fases clínicas de investigación					
Compuesto	λ (nm) ϵ ($M^{-1} CM^{-1}$)	Rendimiento cuántico			Fotosensibilidad cutánea
		Φ_F	Φ_T	ϕ_Δ	
Photofrin II®	628 (3000)	0.1	0.6	0.3	6-12 semanas
Verteporfin 14	690 (35000)	0.05	0.75	0.7	5 días
PurlytinTM 15	665 (30000)	0.1	0.8	0.6	4 semanas
Foscan® 16	652 (35000)	0.1	0.9	0.4	3-6 semanas
Npe6 17	664 (38000)	0.1	0.8	0.8	2-4 días
ALA-PplX 18 (Levulan®)	635 (5000)	0.1	0.8	0.6	-

Verteporfin 14: monoácido del derivado benzoporfínico, PurlytinTM 15: etiopurpurina de estaño, Foscan® 16: metatetrahidroxifenilclorina, NPe6 17: monoaspartilclorina, PplX 18: protoporfirina IX, ALA: ácido 5-aminolevulínico. ϕ_F = rendimiento cuántico de fluorescencia, ϕ_T = rendimiento cuántico de triplete y ϕ_Δ = rendimiento cuántico de oxígeno singlete.

Tabla 16: Principales características de los fotosensibilizadores de segunda generación que están en fases clínicas de investigación (Arad et al., 2016).

Estructuras químicas de PS comúnmente utilizadas en formulaciones liposomales.

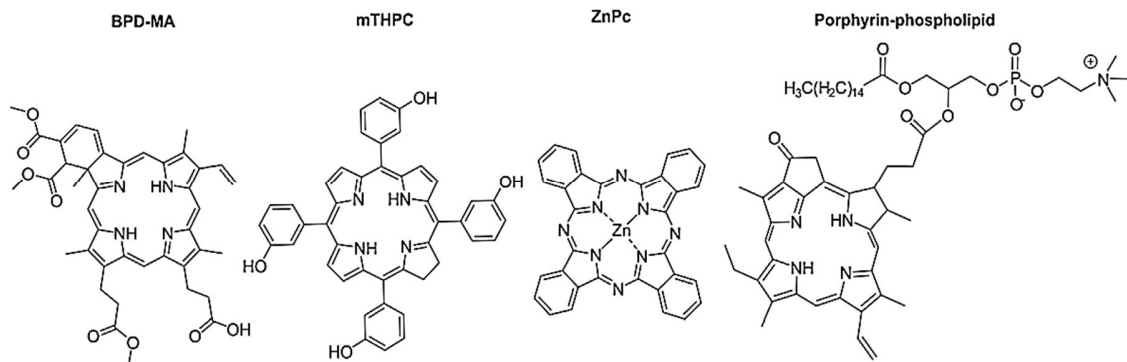


Figura 41. BPD-MA (Ghosh et al., 2019).

- BPD-MA (también conocido como Verteporfina) es el PS en la formulación de liposomas Visudyne®.
- La meso-tetra-hidroxiifenil-clorina (mTHPC, también conocida como Temoporfina y formulada como Foscan®) es el PS en las formulaciones de liposomas Foslip® y Fospeg®.
- ZnPc es el PS en la formulación liposomal CGP55847®
- Porfirina-fosfolípido a base de pirofeofórbido es un conjugado PS-lípido que se integra de manera estable en bicapas.

11. PS liposomal comercial

11.1. Verteporfina.

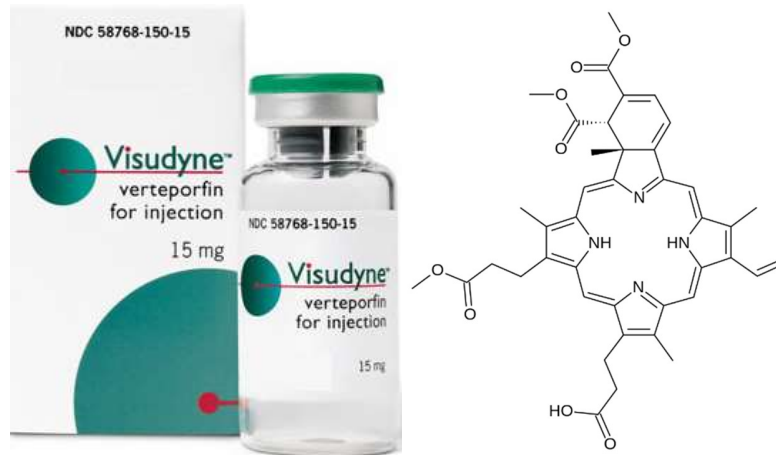


Figura 42. Verteporfina.

Visudyne®	
Formulación	Liposomal de PS clínicamente aprobada.
Desarrollado y fabricado	Por QLT en Vancouver, con un acuerdo de distribución con Novartis y eventual venta del fármaco a Valeant Pharmaceuticals.
Formulación	Liofilizada de Dimiristoilfosfatidilcolina: Fosfatidilglicerol de huevo (DMPC: EPG) en una relación molar de 3:5 con anillo monoácido derivado de benzoporfirina A (BPD-MA).
Excipientes	FS dentro de los liposomas con una relación FS: lípido de 1:8. Palmitato de ascorbilo e hidroxitolueno butilado.
Utilizado	Clínicamente para el tratamiento de la neovascularización coroidea (NVC) subfoveal debida a la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Miopía patológica y el síndrome de histoplasmosis ocular (OHS). Vasculopatía coroidea polipoidea, la coriorretinopatía serosa central y el hemangioma coroideo.

Propiedades ventajosas	Anillo monoácido derivado de benzoporfirina A (BPD-MA), desarrollado a partir del éster dimetílico de protoporfirina IX (PpIX), posee estabilidad química, generación eficiente de oxígeno singlete, fuerte absorción de luz roja a 692 nm y rápida extravasación del cuerpo resultante en la reducción de la fotosensibilidad de la piel.
Vehículo	La naturaleza hidrofóbica de BPD-MA lo hace propenso a autoagregarse en medios acuosos. Por lo tanto, los liposomas se consideraron como un vehículo para el suministro intravenoso de la PS lipófila.
Explorado para	Aplicaciones contra el cáncer. Ritcher et al. Observaron que la formulación liposomal de BPD-MA permite una mejor captación del PS en los tejidos tumorales y la neovasculatura.

Tabla 17. Visudyne® (Ghosh et al., 2019).

11.2. Foslip® y Fospeg®

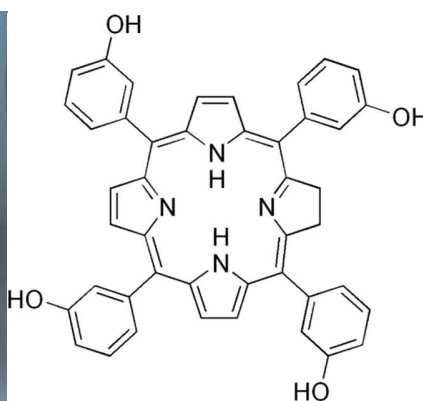


Figura 43. Temoporfin.

Foslip® y Fospeg®.	
Formulaciones	Liposomales de FS 5,10,15,20-tetrakis(3-hidroxifenil)-clorina o temoporfina (mTHPC, que está disponible como Foscan®)
Desarrollado y fabricado	Biolitec

Formulación	<p>mTHPC se considera uno de los PS más potentes disponibles en la actualidad. Es un compuesto puro con alta absorción de luz roja (652 nm).</p> <p>La primera formulación liposomal de mTHPC con el nombre comercial Foslip® se elaboró con dipalmitoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilglicerol y temoporfina (DPPC, DPPG y mTHPC) (DPPC:DPPG en una relación de masa de 9:1) con mTHPC cargada en una relación FS:lípido de 1:12.</p> <p>Posteriormente, se prepararon liposomas furtivos encapsulados con mTHPC para aumentar su tiempo de circulación en el torrente sanguíneo, formulando así la formulación PEGilada, nombre comercial Fospeg®. Esto se preparó agregando distearoilfosfatidiletanolamina-polietilenglicol (DSPE-PEG) a la formulación anterior de modo que la relación de masa de lípidos fue (DPPC:DPPG:DSPE-PEG fue 9:1:1 y la relación de carga de FS fue 1:13 FS:lípido).</p>
Utilizado	Aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento paliativo del carcinoma de células escamosas avanzado de cabeza y cuello.
Propiedades ventajosas	Cuando se compararon las formulaciones liposomales de temoporfina, Foslip® y Fospeg®, inyectando una dosis de 0,15 mg/kg de PS en ratones con tumor modelo HT29 con una dosis de luz de 10 J/cm ² , Fospeg® tuvo mayor eficacia en comparación con Foslip®.
Vehículo	mTHPC no tiene una buena solubilidad en agua, por lo que los liposomas se consideraron un sistema de administración favorable.

Tabla 18. Foslip® y Fospeg®. (Ghosh et al., 2019)

11.3. Protoporfirina IX (PpIX)

Protoporfirina IX (PpIX)	
Formulación	Pertenece a la familia de las porfirinas, la PpIX es la forma activa de las formulaciones comerciales clínicamente aprobadas Levulan® y Metvix®, derivados del precursor de la PpIX, el 5-ALA

Absorción	PpIX tiene un pico máximo de absorción a 405 nm (banda de Soret), un pico de absorción menor a 635 nm y un rendimiento en la producción de oxígeno singlete de 0.56
Método de acción	Esta molécula se sintetiza de forma natural en las células y se encuentra en las mitocondrias, formando parte de la ruta de síntesis del grupo hemo. La administración exógena de PpIX o de su precursor 5-ALA resulta en la acumulación intracelular de PpIX que, en cantidades suficientes, puede desencadenar daño celular en presencia de luz.
Utilizado	PpIX o su precursor 5-ALA está aprobada por la FDA para su aplicación en el tratamiento del cáncer bronquial y esofágico y lesiones malignas tempranas de piel, vejiga, mama, estómago y cavidad oral.

Tabla 19. Protoporfirina IX (PpIX) (Truchado, 2019).

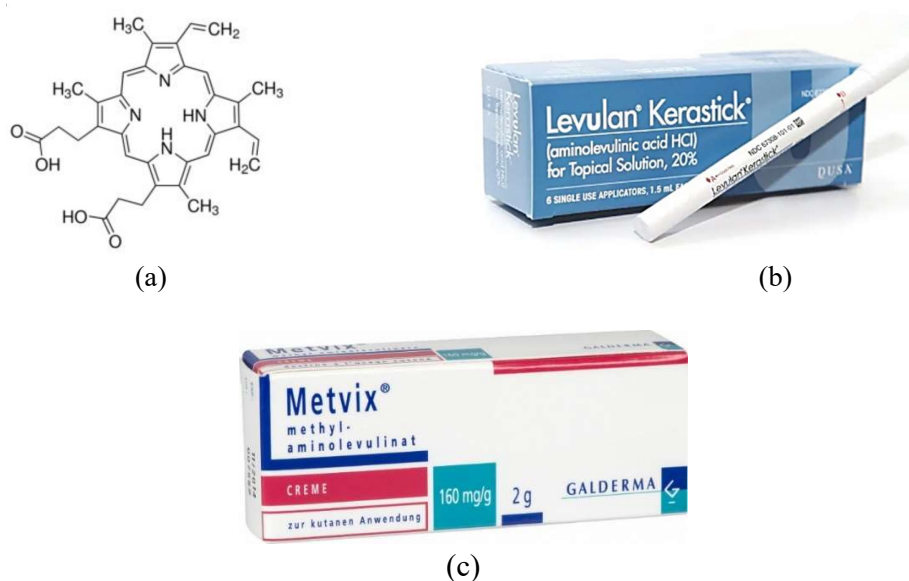


Figura 44: (a) PpIX, (b) Levulan®, (c) Metvix®

12. PS y sistemas de coadministración de medicamentos

Varios estudios en ratones han demostrado un aumento en la acumulación de FS en tumores y órganos principales mediante liposomas fotoactivables en comparación con el FS libre.

Yan et al. demostraron que los liposomas modificados cargados permitían la máxima acumulación en los tumores en comparación con los liposomas sin cargar.

El grupo de Oku mostró la cantidad acumulada en tumores y órganos principales en xenoinjertos de ratones cuando se inyectaron liposomas policatiónicos. Reshetov et al. Informaron sobre la biodistribución en tumores y órganos principales de ratones portadores de células HT29 inyectados con Foslip y Fospeg en diferentes momentos posteriores a la inyección (Ghosh et al., 2019).

Terapia fototérmica (PTT)		
Formulaciones liposomales para	Descripción	Formulaciones
Terapia fototérmica (PTT)	Enfoque terapéutico en el que se utiliza un tinte absorbente de luz, PS o nanopartículas para convertir la luz en calor para la ablación local. Utilizando nanopartículas inorgánicas como el grafeno y las nanopartículas de oro.	et al. informó sobre el desarrollo de liposomas sigilosos conocidos como liposomas LC-Dox-PoP para una circulación prolongada en la sangre. Que mostraron una vida media de circulación prolongada de 21,9 h y una estabilidad de almacenamiento prolongada.
Ejemplo	Formulación liposomal (DSPC:DSPE-PEG-2K:PoP:Chol en proporción molar 53:5:2:40) encapsulada con doxorubicina cuando se inyecta por vía intravenosa en ratones con xenoinjertos pancreáticos subcutáneos en dosis de 3 a 7 mg/kg de Dox seguido de irradiación NIR, mostró la erradicación de tumores mientras que otras fotodinámicas y quimioterapias fueron ineficaces por sí solas. Esto fue posible gracias a la alta acumulación de Dox (~7 veces) en el tumor después de la irradiación. Otro fármaco contra el cáncer, el irinotecán (IRT), también se ha encapsulado en liposomas fotoactivables.	

Tabla 20. Terapia fototérmica (PTT) (Ghosh et al., 2019).

Intervenciones guiadas por imágenes		
Formulaciones liposomales para	Descripción	Formulaciones
Aplicaciones emergentes en Intervenciones guiadas por imágenes	Una capacidad interesante de las formulaciones liposomales de agentes de PDT es la formación de imágenes de la formulación en tejidos después de la inyección.	Estudios mostraron que cuando los liposomas de larga circulación (DSPC: DSPE-PEG2K:PoP:Chol en una relación molar 53:5:2:40) se encapsulaban con el fármaco contra el cáncer doxorubicina, marcado con ⁶⁴ Cu en la bicapa, permitió imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) y fluorescencia NIR de tumores mamarios ortotópicos.
Ejemplo	El núcleo acuoso de los liposomas se carga con un agente de contraste de rayos X, iodixanol junto con un fotosensibilizador hidrofílico, meso-tetrakis (4-sulfonatofenil) porfina (TPPS4). Estos liposomas se utilizaron para tomografía computarizada, imágenes de fluorescencia y TFD. Otras formulaciones han implicado la carga conjunta de agentes de contraste basados en gadolinio para contraste de resonancia magnética para aplicaciones de TFD y Terapia fototermal (PTT).	

Tabla 21. Intervenciones guiadas por imágenes (Ghosh et al., 2019).

Hipoxia en la TFD		
Formulaciones liposomales para	Descripción	Formulaciones
Para superar la hipoxia en la TFD.	La eficacia terapéutica de la TFD está restringida en áreas hipóxicas de tumores debido a la dependencia de la TFD de la disponibilidad de oxígeno.	Song et al. Informaron de un estudio en el que se utilizaron liposomas cargados con metformina.
Ejemplo	La PDT se ha realizado con liposomas (DPPC: CHOL: DSPE-PEG5K: Ce6 en una proporción molar de 6:4:0,5:0,5) atrapada con metformina hidrófila en el núcleo interno que se libera continuamente de los liposomas aumentando los niveles de oxígeno del tumor.	

	<p>Las imágenes fotoacústicas in vivo y la tinción de inmunofluorescencia ex vivo mostraron una mayor oxigenación del tumor que conduce a una destrucción significativa de las células tumorales.</p> <p>En otro estudio, Song et al. Demostró que cuando se inyectaba por vía intravenosa una emulsión de nanoperfluorocarbono estabilizada con albúmina en ratones que portan xenoinjertos tumorales bajo respiración hiperóxica, los transductores de ultrasonido aplicados sobre el tumor estimulaban las gotitas de nanoperfluorocarbono para absorber oxígeno de los pulmones liberarlo en el tumor y circular de regreso a los pulmones para la reoxigenación. Estos ciclos repetidos proporcionaron suficiente oxígeno en el tumor para mejorar la radioterapia y la TFD.</p>
--	---

Tabla 22. Hipoxia en la TFD (Ghosh et al., 2019).

PS liposomal activable		
Formulaciones liposomales para	Descripción	Formulaciones
PS liposomal activable	<p>Para disminuir la fototoxicidad no específica, se han desarrollado PS activables que pueden "activarse" mediante factores que se encuentran en el microambiente tumoral, como las proteasas o un pH más bajo.</p>	<p>Feng et al. Desarrolló un sistema de administración de nanofármacos mediante la encapsulación de liposomas con FS, Cloro e6 (Ce6) conjugado con hexilamina (hCe6) junto con un colorante hidrofóbico de infrarrojo cercano (NIR) 1,1'-dioctadecil-3,3,30,3'-tetrametilindotricarbocianina yoduro (DiR) que puede apagar el efecto fotosensibilizante del FS mediante la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET).</p>
Ejemplo	<p>Yang et al. Utilizo liposomas cargados con FS de emisión inducida por agregación o (AIE).</p> <p>En este enfoque, cuando se inyectan FS de emisión inducida por agregación (AIE-PS) atrapado en la bicapa lipídica de los liposomas, la fototoxicidad para el tejido sano debido a la AIE-PS fotosensible se reduce a la inactivación del fotosensibilizador dentro de los liposomas. Cuando estos liposomas AIE-PS se acumulan en el tumor, los liposomas se desintegran liberando los AIE-PS que se ensamblan en agregados, lo que les permite producir ROS tras la irradiación NIR que conduce a la muerte celular.</p>	

	Las nanopartículas huecas de CaCO ₃ - polidopamina sensibles al pH cargadas con Ce6 y las nanopartículas de CaCO ₃ modificadas con polietilenglicol (PEG) cargadas con doxorubicina y Ce6 quelado con manganeso (Ce6(Mn)) también se usaron para la activación en el pH reducido de los entornos tumorales con monitoreo en tiempo real de la liberación del fármaco mediante resonancia magnética e imágenes de fluorescencia.
--	---

Tabla 23. PS liposomal activable (Ghosh et al., 2019).

PS liposomal de conversión ascendente.		
Formulaciones liposomales para	Descripción	Formulaciones
PS liposomal de conversión ascendente	La mala penetración en los tejidos de la luz utilizada para activar los FS para el tratamiento es una limitación clave para la aplicación de la TFD. Como resultado, la TFD sigue siendo casi ineficaz en el tratamiento de tumores grandes. Para mejorar esto, se están explorando nuevas estrategias para obtener mejores resultados terapéuticos.	Una de estas estrategias es el uso de nanopartículas de conversión ascendente (UCNP) que absorben la luz NIR de penetración profunda y emiten luz visible de mayor energía. Estos fotones de alta energía, a su vez, activan las moléculas de FS en las áreas adyacentes, lo que da como resultado una mayor destrucción del tejido tumoral a través de la TFD.
Ejemplo	Otro estudio mostró el uso de liposomas encapsulados con moléculas de conversión ascendente de aniquilación triplete-triplete (TTA-UC) con compuestos de polipiridilo de rutenio (II) como FS. Involucra la absorción de fotones de baja energía por un sensibilizador para alcanzar un estado de triplete y transfiere la energía por transferencia de energía triplete-triplete (TTET) a una molécula aniquiladora, que a su vez se combina con otra aniquiladora por (TTA) o aniquilación de triplete triplete, promoviendo así una molécula a un estado excitado singlete y la otra al estado fundamental. Este aniquilador excitado singlete emite fotones de alta energía para volver al estado fundamental, lo que provoca una conversión ascendente.	

Tabla 24. PS liposomal de conversión ascendente. (Ghosh et al., 2019)

PS liposomal antibacteriano.		
Formulaciones liposomales para	Descripción	Formulaciones
PS liposomal antibacteriano	La terapia antimicrobiana de infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos ha sido un desafío, con una incidencia creciente de bacterias resistentes a los antibióticos.	Para superar esto, se han desarrollado enfoques para la TFD antibacteriana. Algunos han usado FS liposomales.
Ejemplo	<p>En otro estudio, Zhao et al. demostró un método terapéutico antibiótico para el tratamiento de biopelículas bacterianas utilizando liposomas termosensibles fotoactivables. Cuando se usaron formulaciones liposomales que contenían distearoilfosfatidilcolina (DSPC) y cipato de colesterol betainilado (BC) en tres proporciones molares diferentes, cargadas con el antibiótico Tobramicina para estudios in vitro e in vivo, mostró un tratamiento eficaz del biofilm de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, y una curación rápida en la infección de ratones en estudios in vivo.</p> <p>Otro estudio mostró el uso de la terapia antibacteriana fotodinámica con liposomas IR780 de perfluorohexano (PFH, conocido por su capacidad de disolución de oxígeno) para el tratamiento de infecciones bacterianas en la superficie de los implantes de titanio. En este estudio, cuando se usaron liposomas PFH - IR780 (lecitina: colesterol (CHOL): distearoilfosfatidiletanolamina-polietilenglicol (DSPE-PEG-2000:IR780) y luego se le agregó PFH) preparados en placas de Ti con irradiación en estudios in vivo mostró una inhibición significativa del crecimiento bacteriano en comparación con los grupos sin PFH.</p>	

Tabla 25. PS liposomal antibacteriano. (Ghosh et al., 2019)

Varios estudios muestran que se pueden inactivar determinadas bacterias al ser iluminadas después de un periodo de incubación con ciertas porfirinas y ftalocianinas. Concretamente, derivados aniónicos y neutros de estos fotosensibilizadores producen un efecto fototóxico en las bacterias *Gram* (+). Aunque en las *Gram* (-) el efecto tóxico sólo se produce si se permeabiliza previamente la membrana externa utilizando cloruro cálcico, EDTA o polimixina B. Por el contrario, los derivados catiónicos de estos fotosensibilizadores son capaces de destruir tanto las *Gram* (+) como las *Gram* (-) sin previa permeabilización. Según (Arad O, et al 2016), las causas de este comportamiento no están esclarecidas todavía, pero parece ser que el fotosensibilizador catiónico se une electrostáticamente a grupos negativos de la membrana externa.

Inmunoterapia		
Formulaciones liposomales para	Descripción	Formulaciones
Inmunoterapia	Se ha considerado la inmunoterapia contra el cáncer con PS liposomal.	Kim et al. demostró un tratamiento para el colangiocarcinoma utilizando inmunoterapia habilitada por liposomas fotosensibles cargados con gemcitabina.
Ejemplo	Los estudios in vitro que utilizaron la línea celular de carcinoma de vías biliares de hígado humano (HuCCT-1) tratada con Gemcitabina (GDPPL) seguida de irradiación mostraron un mejor comportamiento de destrucción celular y los estudios in vivo que utilizaron el modelo de ratones con xenoinjerto tumoral HuCCT-1 mostraron una eficacia antitumoral 3 veces mayor. Además, el análisis inmunohistoquímico en ratones BALB/c tratados con GDPPL con irradiación mostró una producción rápida de células inmunitarias para una inmunoterapia antitumoral mejorada.	

Tabla 26. Inmunoterapia (Ghosh et al., 2019).

Inactivación de virus		
Formulaciones para	Descripción	Formulaciones
Inactivación de virus	Actualmente es posible esterilizar plasma y algunos derivados sanguíneos como la albúmina y factores de coagulación utilizando calor o detergentes, pero los componentes celulares de la sangre no soportan este tratamiento debido a su fragilidad	La fotoinactivación de virus en componentes celulares está todavía en fase de estudio, pero diversos fotosensibilizadores han mostrado resultados prometedores en determinados virus con y sin cobertura.
Ejemplo	Es importante que los fotosensibilizadores no produzcan mutaciones en el ADN, y no alteren las funciones biológicas de los componentes de la sangre.	

Tabla 27: Inactivación de virus (Arad et al., 2016).

13. Patentes

PS clínicamente aprobados con su longitud de onda de excitación, longitud de onda de emisión máxima, rendimiento cuántico fluorescente, rendimiento cuántico $^1\text{O}_2$ y su ubicación subcelular principal.

PS clínicamente aprobados						
Clase	Fotosensibilizante	λ_{exc} / nm	λ_{max} / nm	ΦF	$\Phi \Delta^a$	Localización subcelular
Hematoporfirina	Hematoporfirina (HpD) -Fotofrin	630	690	NA	0.89	Aparato de Golgi, membrana plasmática
Profármacos de protoporfirina	Ácido δ -aminolevulínico HCl (ALA) - Levulan	635	635	0.05	0.56	Mitocondria, citosol, membranas citosólicas, membranas celulares
	5-Aminolevulinato (MAL) - Metvix	635	635	0.05	0.56	Mitocondria, citosol, membranas citosólicas, membranas celulares
	Hexaminolevulinato HCl (HAL) - Cysview o Hexvix	375- 450	635	0.05	0.56	Mitocondria, citosol, membranas citosólicas, membranas celulares
Clorinas	Meta-tetra (hidroxifenil) clorina o teoporfina (m-THPC) - Foscan	652	652	0.22	0.01 / 0.30 (EtOH) alcohol etílico	RE, Mitocondria
	Talaporfina sódica, N-aspartil clorina e6 o LS11 (NPe6) - Laserfirina	664	670	0.003	0.77	lisosoma, endosoma
	Chlorin e6 (Ce6-PVP) - Fitolón	660- 665	675	0.18	0.64	Lisosomas
	Clorina e6, clorina p6 y purpurinas - Photoditazin	660- 662	~700	0.05	0.6	Lisosomas
	Clorina e6, clorina p6 y purpurinas - Radaclorina	662	668	0.04	0.75	Lisosomas
Porfícenos	9-acetoxi-2,7,12,17-tetrakis-(β -metoxietilo) - ATMPn	638	~650	0.27	0.38	Mitocondria, lisosomas, RE, membrana plasmática
Ftalocianinas	Mezcla de ftalocianinas sulfónicas de cloroaluminio	675	689	0.559	0.38	Mitocondria

	(AlPcS4) - Photosens					
Psoralenos	8-metoxipsoraleno, metoxsaleno (8-MOP) -Uvadex	303	505	0.003	0.004 (C6H6)	Núcleos

Tabla 28. PS clínicamente aprobados (Rodríguez, 2017).

14. Principales FS comerciales y en fase clínica.

Principales FS comerciales							
FS	Estructura	λ max ^a	ϵ max ^b	Dosis ^c	Dosis lumínica ^d	IDL ^e	Aplicaciones
Porfímero sódico Photofrin®	Porfirina	630	3000	2--5	100-200	24-48	Cáncer de esófago, Ablación de displasia de alto grado en el esófago de Barrett, Carcinoma de vejiga (huérfano) Colangiocarcinoma (huérfano). Mesotelioma (huérfano).
Ácido 5 aminoluvúlico (ALA) Levulan®	Precursor de porfirina	635	—	(solución 20% tópica)	37	3	Queratosis actínica, Lentigo Maligna, Queilitis actínica, Carcinoma de células Escamosas in situ (SCC-is), Cáncer de cerebro.
Metil aminolevulinato (Me-ALA) Metvixia®	Precursor de porfirina	570-670	—	(solución 16,8% tópica)	75	4	Queratosis actínica Queilitis actínica
Hexil aminolevulinato (He-ALA) Cysview®	Precursor de porfirina	360-450 (FD)	—	(2 mg/ml intravesical)	—	—	Agente de diagnóstico de cáncer de vejiga

Temoporfi ina (m- THPC) Foscan®	Clorina	652	30000	8--12	8--12	24-48	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, Colangiocarcinoma (Ensayo Clínico).
Ftalociani nade Silicio (Pc4)	Ftalocianina	675	200000	0,5-2	100	24-72	Linfoma no Hodgkincutáneo de células T en estadio I y II (Ensayo Clínico), Cáncer de piel no melanomatoso (Ensayo Clínico), Cáncer de cabeza y cuello (Ensayo Clínico).
Verteoporfi na (BPD- M) Visudyne ®	Clorina	688	33000	0,1-2	100-200	0,5-3	Degeneración macular. Histoplasmosis ocular. Cáncer de próstata, melanoma (Ensayo Clínico).
Talaporfi na (NPc6) Laserporfi rina®	Clorina	660	40000	0,5- 3,5	25-100	24-72	Carcinoma hepatocelular, Neoplasias De Hígado, Metástasis hepáticas, Neoplasias colorrectales, Neoplasma metástasis, Neoplasias Locales Recurrentes, Cáncer de pulmón.
Padeliporfi ina (WST11) Stakel®	Bacterioclorina	762	110000	4	200	0,25	Degeneración macular (Ensayo Clínico). Neovascularización Coroidea (Ensayo Clínico).
Radaporfi na LUZ11®	Bacterioclorina	743	140000	0,5	50	0,25	Cáncer de cabeza y cuello (Ensayo Clínico).
2- (1Hexilxietil)- 2devinilpi rofeoforbid a (HPPH) Photochlor®	Feoforbida	655	S/D	S/D	S/D	24-72	Cáncer de pulmón (Ensayo Clínico). Cáncer de esófago (Ensayo Clínico).

Motexafin a lutecio Lutrin®	Taxafirina	730	S/D	S/D	S/D	0,25-1	Cáncer de cuello uterino (Ensayo Clínico). Neoplasia intraepitelialcervical de grado 2 y 3 (Ensayo Clínico). Cáncer de próstata en estadio I, IIA, IIB (Ensayo Clínico).
------------------------------------	------------	-----	-----	-----	-----	--------	--

^aLongitud de onda utilizada para la irradiación (nm); ^bCoefficiente de absorción molar, en la banda de Soret (M-1 cm-1); ^cDosis de droga (mg/kg); ^dDosis lumínica (J/cm2); ^eIntervalo dosisluz (h)

Tabla 29. Principales FS comerciales (Vallecora, 2018).

Fotosensibilizadores para diferentes aplicaciones fotodinámicas		
Producto	Aplicación	Empresa
Photofrin® (Porfimer sodium 4)	Diagnóstico y tratamiento de tumores sólidos	Axcan Pharma Inc.
LuTex (Motexafin Lutetium 8)	Lutrin™: tumores sólidos. Optrin™: oftalmología Antrin™: enfermedades cardiovasculares	Pharmacyclics
Visudyne® (Verteporfín 14)	Oftalmología (degeneración macular)	Novartis Ophthalmics, QLT Photo Therapeutics
Puryltin™ (SnET2 15)	Aplicaciones oncológicas	Pharmacia&UpJohn
Foscan® (Temoporfín 16)		QuantaNova Ltd
Npe6 17		Nippon Petrochemicals
Levulan® (ALA-PplX 18)	Diagnóstico y tratamiento de tumores sólidos, dermatología, ginecología, enfermedades cardiovasculares, fotodepilación.	Dusa Pharmaceuticals

Tabla 30: Fotosensibilizadores para diferentes aplicaciones fotodinámicas (Arad et al., 2016)

3. Discusión

Sabemos que los FS son mayoritariamente moléculas orgánicas que pueden ser sintéticas o naturales con algunas características preferibles; que la gran mayoría son derivados de la estructura de tetrapirrol cíclico denominada porfina, además de incluir colorantes capaces de actuar como fotosensibilizadores a base de porfirina.

Este núcleo de macrociclo citado consta de electrones conjugados con cuatro subunidades pirrólicas unidas a través de cuatro puentes metino, algunos de ellos pigmentos naturales activos en muchos procesos biológicos que incluyen los metalopigmentos hemo (el grupo prostético de proteínas como la hemoglobina, los citocromos, la catalasa, etc.); algunos FS tetrapirrólicos bien conocidos son porfirinas, clorinas, bacterioclorinas, ftalocianinas o porfíricos. Dentro de los fotosensibilizadores no basados en porfirina, los más utilizados son: hidrocarburos aromáticos polinucleares; cetonas aromáticas (antraquinonas, perilenoquinonas), heterociclos aromáticos (psolarenos, cumarinas, flavinas, xantenos, rodaminas, fluoresceínas, acridinas, fenacinas o fenotiazinas); nanoformas de carbono; o compuestos coordinados de muchos metales de transición principalmente Ru (II), (Rodríguez Amigo, 2017). Es importante mencionar además que cada tipo particular de FS encuentra aplicación en diferentes áreas, dependiendo básicamente de su fotoestabilidad y su ventana óptica.

El cáncer que es tratado por TFD es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, ya que según el INEGI en 2020 se registraron 1, 086,743 defunciones en México, de las cuales 8% fueron por tumores malignos (90,603 casos). Además, la tasa de defunciones por esta causa aumentó durante la última década, al pasar de 6.18 defunciones por cada 10 mil personas en 2010 a 7.17 por cada 10 mil personas en 2020.

TASA DE DEFUNCIONES POR TUMORES MALIGNOS POR AÑO DE REGISTRO (Defunciones por cada 10 mil habitantes para cada año de registro).

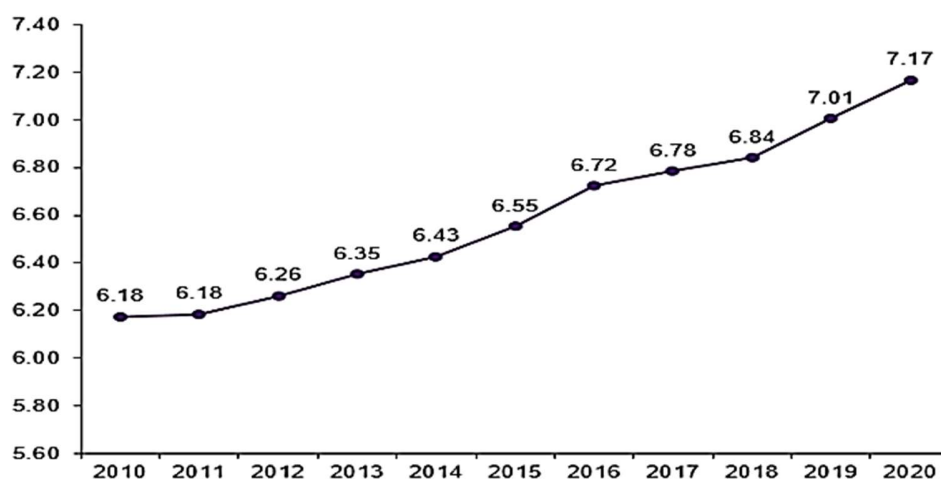


Figura 45. INEGI. Estadísticas de mortalidad.

TASA DE DEFUNCIONES POR TUMORES MALIGNOS POR ENTIDAD FEDERATIVA, 2020 (Defunciones por cada 10 mil habitantes)

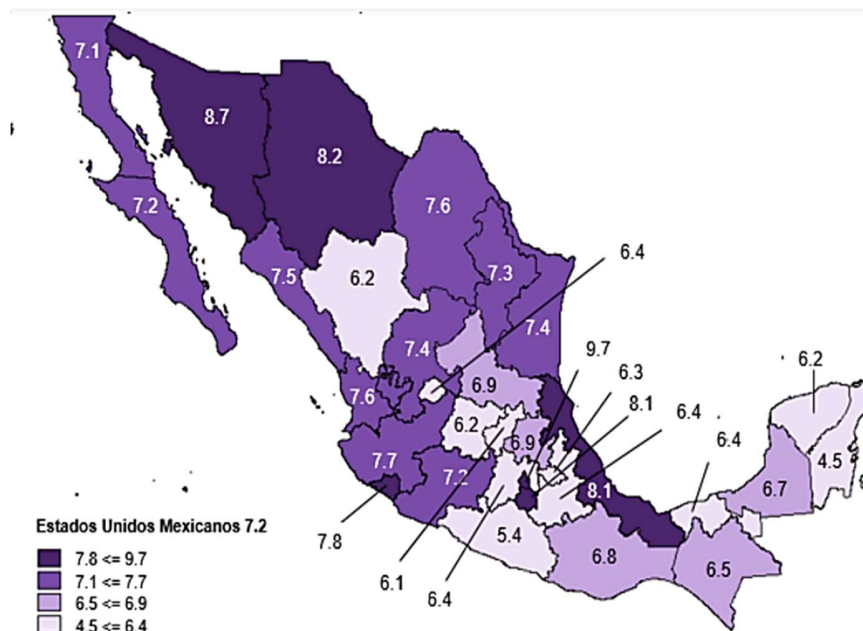


Figura 46. INEGI. Estadísticas de mortalidad 2020.

TASA DE DEFUNCIONES POR TUMORES MALIGNOS POR GRUPO DECENAL DE EDAD Y SEXO, 2020 (Defunciones por cada 10 mil habitantes)

Grupos de edad	Total	Hombres	Mujeres
Total	7.17	7.21	7.13
0-9	0.41	0.46	0.35
10-19	0.61	0.72	0.51
20-29	1.02	1.22	0.82
30-39	1.93	1.64	2.19
40-49	4.98	3.61	6.24
50-59	11.29	9.57	12.83
60-69	24.52	25.41	23.73
70-79	48.17	55.97	41.35
80 y más	79.84	104.82	60.80

Figura 47. INEGI. Estadísticas de mortalidad 2020.

TASA DE DEFUNCIONES POR CAUSAS DE TUMOR MALIGNO POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO, 2020 (Defunciones por cada 10 mil habitantes)

INEGI. Estadísticas de mortalidad 2020.			
Causa de muerte de tumores malignos en hombres		Causa de muerte de tumores malignos en mujeres	
De 0 a 14 años	0.47	De 0 a 14 años	0.37
Leucemia	0.24	Leucemia	0.19
Tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central	0.08	Tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central	0.06
Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas	0.02	Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas	0.01
Linfoma no Hodgkin	0.02	Linfoma no Hodgkin	0.01
de 15 a 29 años	1.13	de 15 a 29 años	0.74
Leucemia	0.36	Leucemia	0.25
Tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central	0.06	Tumor maligno de ovario	0.06
Linfoma no Hodgkin	0.06	Tumor maligno del cuello del útero	0.06
Tumor maligno del estómago	0.04	Tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central	0.05
De 30 a 59 años	4.42	De 30 a 59 años	6.46
Tumor maligno del colon, del recto y del ano	0.55	Tumor maligno de mama	1.56
Tumor maligno de estómago	0.047	Tumor maligno del cullo del útero	1.86
Tumor maligno de la tráquea, de los bronquios y del pulmón	0.32	Tumor maligno de ovario	1.54
Leucemia	0.31	Tumor maligno del estómago	0.43
60 y mas años	45.35	60 y mas años	34.61
Tumor maligno de la próstata	10.89	Tumor maligno de la mama	4.71
Tumor maligno de la tráquea, de los bronquios y del pulmón	4.79	Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas	3.34
Tumor maligno del colon, del recto y del ano	3.95	Tumor maligno del colon, del recto y del ano	2.82
Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas	3.81	Tumor maligno del estómago	2.57

Tabla 31. INEGI. Estadísticas de mortalidad 2020.

Según (Gutiérrez Delgado et al. 2016) afirma que el cáncer ocasiona costos indirectos aproximados de 20.2 mil millones de pesos por año. Los costos directos se estimaron a partir del informe de evaluación de los riesgos considerados en el programa de administración de riesgos institucionales 2008 del IMSS (IMSS, 2008) para los cánceres cérvico-uterino, de mama y de próstata, cuyos costos directos ascienden, respectivamente, a 26.9, 15.2 y 32.2 miles pesos de 2020 por paciente.

Después, se multiplica cada cifra por el número de casos nuevos por año (54,080, 51,350 y 14,300, respectivamente), lo cual deriva en un costo total anual de 2.9 mil millones de pesos de 2020 para los tres tipos de cáncer. Por tanto, si se suman los costos directos y los indirectos, se alcanza la cifra aproximada de poco más de 23 mil millones anuales.

Coste-efectividad de la TFD

En cuanto al coste-efectividad se realizó una búsqueda bibliográfica para consultar dichos datos encontrando lo siguiente.

Según (Sánchez et al., 2007) Hay evidencia de que el tratamiento con TFD del **esófago de Barrett** con displasia es una estrategia coste-efectiva, en los ámbitos en los que se han llevado a cabo los estudios disponibles.

La TFD ha demostrado ser más efectiva que el seguimiento endoscópico y la esofagectomía. Mencionando se requieren más evaluaciones económicas que evalúen la TFD en otras indicaciones (tratamiento del cáncer esofágico precoz y avanzado) y frente a otras alternativas terapéuticas.

En otro estudio según (Suárez et al., 2017) durante el desarrollo de la investigación tratamiento de los **carcinomas de células basales y espinosas de la piel**, el país (cuba) utilizó por primera vez la terapia fotodinámica, fenómeno que conllevó la participación de un número significativo de profesionales, lo cual se reflejó en el costo. Asimismo, fue el tratamiento más destacado con respecto a los salarios directos ya que el tratamiento requiere una cantidad considerable de horas.

En materia de medicamentos, la terapia fotodinámica incurrió en el mayor costo. Este es el tratamiento más caro no solo para el país sino internacionalmente; puede llegar a costar hasta 89 euros. El estudio nos menciona que el procedimiento ofrece muchas ventajas al paciente, ya que favorece la buena cicatrización y no se necesita un salón de operaciones, aunque causa un poco de ardor y sensación de quemaduras durante su aplicación.

Según (Garrido-Hermosilla et al., 2017) nos presenta una tabla en su artículo sobre coste económico de diversos fármacos comercializados en la actualidad para el tratamiento de la DMAE exudativa (**degeneración macular asociada con la edad**), donde nos podemos dar cuenta que los fármacos en terapia fotodinámica son de los que presentan mayor coste pero concluyendo al final que la TFD se ha aplicado de forma rentable en el hospital, considerando que la verteporfina no mejora la pérdida de visión, ya que solo logra frenarla en algunos pacientes.

Estimación de los costes económicos globales según el tratamiento empleado para la DMAE exudativa

Costes económicos globales DMAE exudativa					
Principio activo	Verteporfina	Pegaptanib sódico	Bevacizumab	Ranibizumab	Aflibercept
Coste total/intervención (euros)	1,213.643	950.878	349.067	1,157.706	1,362.75
Máximo intervenciones/año	4	9	12	12	8
Coste fármaco/año (euros)	3,983.692	5,560.272	191.964	9,895.632	8,237.44
Coste actuaciones/año (euros)	870.88	2,997.63	3,996.84	3,996.84	2,664.56
Coste total/año (euros)	4,854.572	8,557.902	4,188.804	13,892.472	10,902

Tabla 32. Costes económicos globales DMAE exudativa (Garrido-Hermosilla et al., 2017)

Coste económico de diversos fármacos DMAE exudativa					
Principio activo	Verteporfina	Pegaptanib sódico	Bevacizumab	Ranibizumab	Aflibercept
Nombre comercial	Visudyne®	Macugen®	Avastin®	Lucentis®	Eylea®
Laboratorio	Novartis	Pfizer	Roche	Novartis	Bayer
Presentación	15 mg/7.5 mL	0.3 mg/90 µL	3.75 mg/0.15 mL	2.3 mg/0.23 mL	3.6 mg/90 µL
Coste/unidad (euros)	995,923	617,808	15,997	824,636	1,029.68

Tabla 33. Coste económico de diversos fármacos DMAE exudativa (Garrido-Hermosilla et al., 2017)

Según (Li et al., 2020) Menciona que se informaron los resultados de un estudio controlado aleatorizado que comparó la TFD con porfímero sódico y la ablación con láser Nd:YAG en 218 pacientes con **cáncer de esófago** en estadio avanzado y disfagia, demostrando una tasa de respuesta tumoral objetiva alta con la TFD (32 % versus 20 % al cabo de 1 mes). También menciona que se ha evaluado retrospectivamente la TFD endoscópica con porfímero sódico para el tratamiento paliativo de las obstrucciones esofágicas en una serie de 215 pacientes. Y dieron como resultado una paliación eficaz de los síntomas en el 85 % de los pacientes (en términos de puntuaciones medias de disfagia); La TFD fue más eficaz para las obstrucciones endoluminales.

En otro estudio (Li et al., 2020) mencionan a 104 pacientes con **carcinomas de células escamosas** y 19 con adenocarcinomas que se sometieron a TFD con intención curativa de tumores esofágicos pequeños usando derivado de hematoporfirina (HPD) y un fibroscopio, lo que resultó en una tasa de respuesta completa (RC) del 87 % a los 6 meses, la supervivencia específica de la enfermedad a los 5 años fue del 74 %.

Por otro lado, en 102 pacientes con **esófago de Barrett** y displasia de alto grado o adenocarcinoma de la mucosa, el 56 % tuvo ablación completa del epitelio glandular con un ciclo único de TFD con porfímero sódico; siendo las reacciones de fotosensibilidad y las estenosis esofágicas los eventos adversos graves (EA) más comunes asociados con la TFD. Mencionando que la TFD ha perdido aceptación en la práctica clínica debido, en parte, a la menor efectividad de este abordaje en relación con otras técnicas endoscópicas, incluida la disección submucosa endoscópica, la ablación por radiofrecuencia y la crioterapia.

Para resultados de un estudio con TFD de obstrucciones endobronquiales en pacientes con **cáncer de pulmón obstructivo** se indujo una respuesta completa (RC) en 20 de 22 pacientes (91%). Además, un estudio prospectivo en 100 pacientes con cáncer broncopulmonar inoperable en estadio avanzado reveló que la TFD con porfímero sódico podría aliviar eficazmente las lesiones malignas endoluminales obstructivas.

En pacientes con **Cáncer de pulmón de células no pequeñas** (NSCLC) en etapa temprana, la TFD puede inducir RC, pero a menudo se produce una recurrencia de la enfermedad.

En un estudio de fase II según (Li et al., 2020) en el que participaron 54 pacientes tratados con TFD con porfímero sódico, se observó RC en 50 de 59 tumores evaluables (85 %).

En otro estudio en el que participaron 240 pacientes con **carcinoma broncogénico** tratados con TFD con porfímero sódico durante una década, se logró una RC en el 40 % de las lesiones. Los resultados fueron más favorables en pacientes con lesiones en etapa temprana, con RC en el 83 %.

Según (Li et al., 2020) se realizó un estudio de fase II de talaporfina en 41 pacientes con un total de 46 tumores de **carcinoma de células escamosas de pulmón superficial** <2 cm de diámetro, y se observó una RC en el 85 % de las lesiones evaluables (en el 83 % de los pacientes).

En **tumores de pulmón situados más lejos del bronquio**, en un estudio se insertaron percutáneamente agujas de calibre 19 que contenían un catéter interno en tumores pulmonares periféricos en etapa temprana, seguido de la extracción de las agujas y la colocación de una fibra difusora con una punta de 2 cm de largo para el suministro de luz a los tumores a través del catéter. Siete de los nueve pacientes tratados consiguieron una remisión parcial con este abordaje de TFD con porfímero sódico.

Para el **cáncer de cabeza y cuello**, los estudios clínicos de TFD en pacientes con HNSCC (carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello), la TFD respondió en gran medida, informando una RC en 255 de 276 pacientes y con cáncer de laringe y oral en etapa temprana (92%). En otro estudio, la TFD con temoporfina dio como resultado RC en 97 (85 %) de 114 pacientes con **carcinoma de células escamosas orales** en etapa inicial que cumplieron con los requisitos del protocolo, que se mantuvieron en el 85 % de los que respondieron al año y en el 77 % a los 2 años -tratamiento. En una serie de casos de 33 pacientes tratados con TFD con porfímero sódico entre 1998 y 2016 en una sola institución en Japón, el 73 % tuvo RC y el 97 % tuvo una respuesta completa o parcial.

En otro estudio multicéntrico de TFD con temoporfina en 128 pacientes con HNSCC en estadio avanzado, el 38 % de los pacientes evaluables tuvo una respuesta tumoral general, mientras que el 16 % tuvo una respuesta tumoral completa. En pacientes con tumores más pequeños (<10 mm) que podían iluminarse por completo, la tasa de respuesta tumoral general fue del 54 %, y el 61 % de esos pacientes tuvo un beneficio clínico considerable en la calidad de vida.

En conclusión según (Li et al., 2020) en un estudio de análisis de costes del Reino Unido ha indicado que la TFD con temoporfina es una opción de tratamiento más rentable para pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio avanzado que la quimioterapia paliativa o la cirugía.

En **cánceres de piel**, la TFD tópica no es invasiva y se usa a menudo en el tratamiento de la queratosis actínica, la enfermedad de Bowen y el carcinoma de células basales (CCB), generalmente con resultados de recurrencia equivalentes a los logrados con la cirugía pero con resultados estéticos superiores, sin embargo, tales enfoques de aplicación tópica solo son adecuados para lesiones neoplásicas muy superficiales.

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, ciego para el observador que involucró a 600 pacientes con 4 a 8 lesiones de queratosis actínica moderada en la cara y/o el cuero cabelludo, la TFD con la formulación de ALA en gel al 10 % indujo una tasa de eliminación completa superior en comparación con la TFD con crema MAL (78,2% frente a 64,2%).

En 2001, un ensayo de fase III en 88 pacientes reveló que la TFD con ALA para BCC tiene una eficacia similar a la criocirugía pero con tiempos de cicatrización más cortos y mejores resultados estéticos.

En otro ensayo aleatorizado multicéntrico, MAL demostró ser una opción de tratamiento eficaz para pacientes con CCB nodular, con RC en 48 (91 %) de 53 pacientes en comparación con RC en 51 (98 %) de 52 pacientes tratados con cirugía.

En 2018, un ensayo de fase III que incluyó a 281 pacientes reveló que la crema MAL proporciona resultados similares al gel de ALA al 10 % en TFD para CCB. Se ha demostrado que los CCB responden a la MAL tópica en pacientes aleatorizados a la exposición a la luz del día durante 1,5 horas o 2,5 horas, con ambas duraciones dando como resultado una tasa media de respuesta de la lesión de ~75 %. La queratosis actínica también responde a la TFD con luz diurna con MAL o ALA. Juntos, estos estudios revelan que la TFD con luz diurna es un tratamiento casi indoloro, y se han publicado recomendaciones de guías relacionadas con el uso de este enfoque en Europa y en Australia.

El desarrollo de otros fotosensibilizadores, incluidos ALA o HAL como formulaciones de instilación, ha renovado el interés en la TFD para el **cáncer de vejiga**. En estudios clínicos, se ha demostrado que el uso de HAL para el fotodiagnóstico con iluminación de luz azul mejora la precisión diagnóstica de la cistoscopia estándar para el cáncer de vejiga. Este enfoque diagnóstico fue aprobado en Suecia en 2004, en toda Europa en 2006 y por la FDA en 2010. Otro fotosensibilizador, TLD-1433, que es el primer fotosensibilizador a base de rutenio en participar en ensayos clínicos de TFD en humanos, se está evaluando actualmente en un ensayo de fase II para el tratamiento del cáncer de vejiga sin invasión muscular mediante infusión intravesical.

El **cáncer cerebral** es otra indicación para la TFD, este enfoque de TFD implica la irradiación de luz del lecho quirúrgico después de la resección quirúrgica del tumor para erradicar cualquier célula tumoral residual, habiéndose explorado el porfímero sódico, la temoporfina, la talaporfina o el ALA como fotosensibilizadores en este contexto.

Para el **cáncer de próstata**, la TFD también se ha probado para la ablación focal de los tumores. En 14 hombres con cáncer de próstata recurrente, la TFD de temoporfina con luz aplicada utilizando fibras ópticas insertadas percutáneamente a través de agujas perineales bajo guía de imágenes dio como resultado necrosis en hasta el 91% de la sección transversal de la próstata.

Los niveles de antígeno específicos de próstata en suero disminuyeron en nueve pacientes (64.3%) y cinco pacientes (35.7%), no tenían un tumor viable detectado en muestras de biopsia posterior al tratamiento. Desde 2018, Padeliporfin ha sido aprobado por la autoridad de salud de México y la EMA para el tratamiento local del cáncer de próstata en etapa temprana según (Li et al., 2020).

4. Conclusiones

Como se mencionó, se han probado varios enfoques para la TFD, y en algunos casos han hecho incursiones, en ciertas indicaciones oncológicas; Sin embargo, la adopción clínica no ha alcanzado su máximo potencial por razones que probablemente se relacionen con la variabilidad en los resultados de los pacientes, complejidad en la aplicación de una combinación de fármaco mediada por láser en el entorno clínico, daño colateral por acumulación del fotosensibilizador en los tejidos y órganos adyacentes de tumor y luz extendida, penetración limitada de la luz a través de los tejidos biológicos, tumores hipóxicos, posibles toxicidades causadas por la excitación no deseada de los fotosensibilizadores residuales, etc...

En la actualidad se cuenta con la orientación pasiva donde se logra ajustar el tamaño y la química de la superficie de los agentes de nanopartículas (o macromoléculas) para promover su acumulación selectiva en tumores a través del efecto mejorado de permeabilidad y retención; y la orientación activa para mejorar la selectividad tumoral que generalmente implica el uso de ligandos de alta afinidad que involucran moléculas de superficie específicas expresadas predominantemente por células cancerosas o células epiteliales tumorales, donde se han explorado varios ligandos para la orientación activa de los agentes de TFD, incluidos los péptidos, proteínas, vitaminas, carbohidratos. Además de poder recurrir también a las fuerzas físicas (como los campos magnéticos o eléctricos) que se pueden usar para mejorar la orientación de los agentes de la TFD a los tumores; como ejemplo (nanopartículas magnéticas como Fe_3O_4), (Li et al., 2020).

Dirigir los compuestos farmacológicos activos no solo a sus tejidos objetivo sino también a sus sitios de acción típicamente intracelulares es un desafío clave para la administración de fármacos, por ende la nanotecnología podría desempeñar un papel destacado en los enfoques de terapia de combinación porque las nanoplataformas presentan un vehículo para la integración de varios agentes asociados con diferentes paradigmas terapéuticos.

A pesar de la eficacia demostrada y las aprobaciones regulatorias, la TFD parece ser una modalidad de ablación tumoral infrutilizada. Las razones de estas limitaciones pueden pertenecer a la inconsistencia en los resultados clínicos, la falta de eficacia superior sobre otras modalidades o cirugía de ablación local, o la complejidad del tratamiento (que involucra tanto un medicamento como un dispositivo).

A medida que el interés preclínico en novedosos fotosensibilizadores para TFD continúa aumentando, los agentes continuarán desarrollándose para aprovechar diseños novedosos e innovadores con capacidades mejoradas para la orientación, selectividad, activación o guía de imagen.

Como ejemplo se puede citar la TFD dirigido a anticuerpos, o fotoimmunoterapia, que está bajo investigación en ensayos clínicos de gran cohorte y tiene potencial para avanzar como tecnología de próxima generación.

Sin mencionar que estas nuevas técnicas salen a la luz por la necesidad de encontrar la posibilidad de la fotoablación de tumores grandes y/o profundos que es un área de necesidad clínica insatisfecha que rara vez se considera en estudios preclínicos.

5. Perspectivas

Hoy en día en la lucha contra el cáncer todavía quedan muchas investigaciones por delante; las aplicaciones con la terapia fotodinámica descritas en este trabajo son solamente algunos ejemplos recopilados y destacados de todo un inmenso trabajo que se lleva actualmente a escala mundial en miles de laboratorios, universidades y centros de trabajo con el único fin de mejorar la calidad de vida de las personas.

La gran mayoría de enfermedades neoplásicas siguen siendo tratadas con quimioterapia, radioterapia y cirugía las cuales conllevan graves efectos secundarios asociados por el simple hecho de ser modalidades terapéuticas invasivas, sin dejar a un lado que en México cerca del 70% de los casos de cáncer que se detectan son en etapas avanzadas lo cual reduce las posibilidades de tratamiento y este a su vez se encarece (INCan, 2016); además de las desigualdades para acceder a un tratamiento y pruebas de detección oportuna.

Aún existen muchos retos y áreas de oportunidad en el desarrollo de tratamientos contra el cáncer y su diagnóstico.

El impacto de estas nuevas modalidades radica en la necesidad de mejorar los tratamientos existentes con la idea de poder administrar fármacos biotecnológicos como péptidos, proteínas, enzimas o análogos de ADN; y en un futuro el desarrollo de terapias génicas; parte fundamental de este crecimiento lo constituye el desarrollo de nuevas moléculas fotosensibilizadores con especificidad adecuada, como lo muestran los nuevos ensayos clínicos de la TFD dirigida a anticuerpos, o fotoimmunoterapia.

6. Bibliografía

Jaramillo-Calle, D. A. (2017). El grupo hemo y la ácido aminolevulínico sintasa 1 en la fisiopatología de los ataques agudos de porfiria. *Revista Del Laboratorio Clínico*, 10(3), 162–170. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.labcli.2016.08.003>

Vallecora, P. D. (2019). Nuevos fotosensibilizantes en el tratamiento fotodinámico del cáncer. *Gob.ar*. Recuperado el 13 de febrero de 2024, de https://repositoriosdigitales.mincyt.gob.ar/vufind/Record/CONICETDig_1c85686935dae4cecd0381b70fba64b6

Alcalá-Alcalá, S., & Quintanar-Guerrero, D. (2014). La terapia a nanoescala: ensamblaje de estructuras liberadoras de fármacos. *Mundo nano. Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología*, 7(12), 32-48. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-56912014000100032&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Ormond, A. B., & Freeman, H. S. (2013). Dye sensitizers for photodynamic therapy. In *Materials* (Vol. 6, Issue 3, pp. 817–840). <https://doi.org/10.3390/ma6030817>

Sachar, M., Anderson, K. E., & Ma, X. (2016). Protoporphyrin IX: the Good, the Bad, and the Ugly. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 356(2), 267–275. <https://doi.org/10.1124/JPET.115.228130>

de Dios Díaz-Rosales, J., & Romo, J. E. (2007). Mitos y ciencia: porfiria y vampirismo. *Boletín Mexicano de Historia y Filosofía de La Medicina*, 10(1), 44–46. <http://medigraphic.com/espanol/e-htms/e-bmhfm/e-hf2007/e-hf07-1/em-hf071h.htm>

Truchado, A. T. (2019). Diseño de combinaciones sinérgicas y análisis de nuevos fotosensibilizadores para la optimización de la terapia fotodinámica (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Madrid). https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/690348/tabero_truchado_andrea.pdf?sequence=1

Sierra Talamantes, C., Zaragoza Ninet, V., Esteve Martínez, A., Fornes Pujalte, B., & Palomar Llatas, F. (2015). Reacciones de fotosensibilidad de origen exógeno: fototoxía y fotoalergia. *Enfermería Dermatológica*, 9(26), 10-18. <https://dialnet.unirioja.es/metricas/documentos/ARTREV/5444252>

Pascual Palma M, (2022). Terapia fotodinámica, ayer y hoy (7). *Dental Tribune Latin America*. <https://la.dental-tribune.com/news/terapia-fotodinamica-ayer-y-hoy/>

Galache, K. (2023, febrero 26). Desde la raíz del cabello hasta la punta del pie: terapia fotodinámica para el tratamiento de la micosis. *Avance y Perspectiva*. <https://avanceyperspectiva.cinvestav.mx/desde-la-raiz-del-cabello-hasta-la-punta-del-pie-terapia-fotodinamica-para-el-tratamiento-de-la-micosis/> Moreno Arias, G. A., Eng Luna, A., Alvarado Delgadillo, A., & Camps-Fresneda, A. (2017). Terapia fotodinámica. *EMC - Dermatología*, 51(3), 1–8. [https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(17\)85934-3](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(17)85934-3)

Macharete Correa C. (S/D). Terapia fotodinámica en el tratamiento del acné Universidad de Barcelona- PDF Descargar libre. (n.d.). Retrieved February 18, 2024, from <http://docplayer.es/218605523-Terapia-fotodinamica-en-el-tratamiento-del-acne.html>

Comini, L., & Montoya, S. N. (2016). Fotosensibilizadores naturales activos en terapia fotodinámica. *Bitácora Digital*, 3(7). <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/Bitacora/article/view/16316>

Kwiatkowski, S., Knap, B., Przystupski, D., Saczko, J., Kędzierska, E., Knap-Czop, K., Kotlińska, J., Michel, O., Kotowski, K., & Kulbacka, J. (2018). Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 1098–1107. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2018.07.049>

Vara J. (2017). “Desarrollo de fotosensibilizadores de segunda y tercera generación aplicables a terapia fotodinámica”. Universidad Nacional de Córdoba Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Farmacia. Recuperado el 28 de enero de 2023, de <https://rdu.unc.edu.ar/bitstream/handle/11086/15579/13753%202017%20tesis%20vara%20jmena.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Pérez Coll I. (2018). Vectores activos de nueva generación. Universidad Complutense De Madrid Recuperado el 26 de diciembre de 2023, de <https://farmacia.ucm.es/tfg-junio-2018>

Truchado, A. T. (2019). Diseño de combinaciones sinérgicas y análisis de nuevos fotosensibilizadores para la optimización de la terapia fotodinámica (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Madrid). https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/690348/tabero_truchado_andrea.pdf?sequence=1

Sierra Talamantes, C., Zaragoza Ninet, V., Esteve Martínez, A., Fornes Pujalte, B., & Palomar Llatas, F. (2015). Reacciones de fotosensibilidad de origen exógeno: fototoxia y fotoalergia. *Enfermería Dermatológica*, 9(26), 10-18. <https://dialnet.unirioja.es/metricas/documentos/ARTREV/5444252>

Márquez Durán E, Hernández Moreno D, Prado Míguez Santiyán M, Soler Rodríguez F, Pérez López M. (2021). Las nanopartículas y sus aplicaciones biomédicas. Editorial Plaza de Caldereros. En línea disponible en: <https://dehesa.unex.es:8443/bitstream/10662/11784/1/978-84-09-25218-3.pdf>

Rojas-Aguirre, Y., Aguado-Castrejón, K., & González-Méndez, I. (2016). Nanomedicine and drug delivery systems: the (r) evolution of cancer therapy?. *Educación química*, 27(4), 286-291. <https://doi.org/10.1016/J.EQ.2016.07.002>

- Silva, Y. J. E., & Medina, S. C. A. (2022). Materiales y nanomateriales. Principios, aplicaciones y técnicas de caracterización. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. <https://cimogsys.esPOCH.edu.ec/direccion-publicaciones/public/docs/books/2022-09-12-151431-Materiales%20y%20nanomateriales.pdf>
- Gómez, L. A. O., & Peña, E. A. E. (2023). Nanotecnología aplicada en terapia fotodinámica, una nueva generación: una revisión. *Perspectivas de la Ciencia y la Tecnología*, 6(10), 75-88. <https://doi.org/10.61820/HE1QGE33>
- Sáenz Galindo A, Rangel Lucio D, Ramírez Mendoza L, López López L, Fuentes Avilés J, Esparza González S. (2020). ¿Qué es el Grafeno? Propiedades y aplicación. INFINITIA Industrial Consulting. <https://www.infinitiaresearch.com/noticias/propiedades-del-grafeno-y-su-aplicacion/>
- López-Zalduendo Zapater, L. (2017). Aplicaciones en medicina de los nanomateriales de carbono. Facultad De Medicina Universidad De Cantabria. Unican.es. Recuperado el 12 de febrero de 2023, de <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/11676/Lopez-Zalduendo%20Zapater%20Loreto.pdf?sequence=4>
- López Salazar R, Olivares Quiroz, L. (2022). Liposomas, de la física biológica a la medicina molecular. Edu.mx. Recuperado el 12 de febrero de 2023, de https://www.amc.edu.mx/revistaciencia/images/revista/73_3/PDF/05_73_3_1278.pdf
- Igartúa, D. E. (2019). Nanotecnología farmacéutica basada en dendrímeros aplicada al tratamiento del Alzheimer. <http://ridaa.unq.edu.ar/handle/20.500.11807/1694>
- Pleskova, S., Mikheeva, E., & Gornostaeva, E. (2018). Using of quantum dots in biology and medicine. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1048, 323-334. https://doi.org/10.1007/978-3-319-72041-8_19/COVER
- Siri, M. (2019). Estudio de nanopartículas proteicas y su posible aplicación como vectores de drogas antitumorales. (Tesis de doctorado). Bernal, Argentina: Universidad Nacional de Quilmes. Disponible en RIDAA-UNQ Repositorio Institucional Digital de Acceso Abierto de la Universidad Nacional de Quilmes <https://ridaa.unq.edu.ar/handle/20.500.11807/1412?show=full>
- Santiago Villarreal, O., Miranda Calderón, J. E., & Rojas González, L. (2019). Formulación y caracterización de sistemas autoemulsionables para mejorar la solubilidad y absorción de Prazicuantel. Uam.mx. Recuperado el 5 de marzo de 2023, de http://zaloamati.azc.uam.mx/bitstream/handle/11191/7899/Formulacion_y_caracterizacion_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Yin, H. F., Yin, C. M., Ouyang, T., Sun, S. D., Chen, W. G., Yang, X. L., He, X., & Zhang, C. F. (2021). Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Genkwanin: A Novel Approach for Anti-Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, 15, 557-576. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S292417>

Kim, D. H., Kim, J. Y., Kim, R. M., Maharjan, P., Ji, Y. G., Jang, D. J., Min, K. A., Koo, T. S., & Cho, K. H. (2018). Orlistat-loaded solid SNEDDS for the enhanced solubility, dissolution, and in vivo performance. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 7095–7106. <https://doi.org/10.2147/IJN.S181175>

Gupta, A., Sharma, R., Kuche, K., & Jain, S. (2021). Exploring the therapeutic potential of the bioinspired reconstituted high density lipoprotein nanostructures. *International Journal of Pharmaceutics*, 596, 120272. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2021.120272>

Simonsen, J. B. (2016). Evaluation of reconstituted high-density lipoprotein (rHDL) as a drug delivery platform – a detailed survey of rHDL particles ranging from biophysical properties to clinical implications. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 12(7), 2161–2179. <https://doi.org/10.1016/J.NANO.2016.05.009>

Ghosh, S., Carter, K. A., & Lovell, J. F. (2019). Liposomal formulations of photosensitizers. *Biomaterials*, 218, 119341. Elsevier. Recuperado el 5 de marzo de 2023, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961219304405>

Rodríguez Amigo B. (2017) Light-sensitive nanocarriers for drug delivery in photodynamic therapy. IQS School of Engineering. Recuperado el 5 de marzo de 2023, de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=228412>

Vallecora, P. D. (2019). Nuevos fotosensibilizantes en el tratamiento fotodinámico del cáncer. Centro de Investigaciones sobre Porphirinas y Porfirias. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Hospital de Clínicas “José de San Martín”. Recuperado el 22 de mayo de 2023, de <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/80318>

Cáncer. (n.d.). Comunicado de prensa núm. 74/22 2 de febrero de 2022 página 1/5 comunicación social estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero) datos nacionales. (n.d.). Retrieved February 19, 2024, from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Flamand G. L, Moreno Jaimes C, Arriaga Carrasco R. (2020). Cáncer y desigualdades sociales en México. 1a ed. Ciudad de México: El Colegio de México, Red de Estudios Sobre Desigualdades: ITESO, Universidad Jesuita de Guadalajara: Fundación de Alba : Respirando con Valor A.C. : Salvati A.C., 2021. <https://desigualdades.colmex.mx/cancer/informe-cancer-desigualdades-2020.pdf>

Sánchez Gómez A, Reza Goyanes M, Callejo Velasco D, Blasco Amaro J. (2007) Efectividad, seguridad y coste-efectividad de la terapia fotodinámica en el tratamiento del cáncer de esófago y esófago de Barrett. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). En línea Mayo 16, 2023 disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/aud/sanidad/efectividad_seguridad_y_coste_efectividad_de_la_terapia_fotodinamica_en_el_tratamiento_del_cancer_de_esofago_y_esofago_de_barrett_0.pdf

Suárez Jiménez, A., Fernández Allegues, Y., & Anasagasti Angulo, L. (2017). Estudio de los costos de cuatro modalidades de tratamiento de los carcinomas de células basales y espinosas de la piel en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). *Cofin Habana*, 11(2), 354-366. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2073-60612017000200024&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Garrido-Hermosilla, A. M., Esteban-González, E., Díaz-Granda, M. J., & Rodríguez-de-la-Rúa-Franch, E. (2017). Auditoría interna sobre terapia fotodinámica en degeneración macular asociada a la edad exudativa: ¿mereció la pena el gasto económico? *Revista Mexicana de Oftalmología*, 91(2), 82–90. <https://doi.org/10.1016/J.MEXOFT.2016.02.001>

Li, X., Lovell, J. F., Yoon, J., & Chen, X. (2020). Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 17(11), 657–674. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0410-2>

Quispe Ramos, J. L. (2019). Procedimientos de fototerapia con láser terapéutico en terapia física. Universidad Inca Garcilaso De La Vega Facultad de Tecnología Médica Carrera de Terapia Física y Rehabilitación. Lima – Perú. Recuperado el 5 de mayo de 2024, de http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/3996/TRAB.SUF.PROF_QUI_SPE%20RAMOS%2C%20Jos%C3%A9%20Luis.pdf?sequence=2

Karrer, S., Szeimies, R. M., Hohenleutner, U., & Landthaler, M. (2001). Role of lasers and photodynamic therapy in the treatment of cutaneous malignancy. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2(4), 229–237. <https://doi.org/10.2165/00128071-200102040-00004>

Verget, L., Rodríguez, M. I. M., Acevedo, A. C. R., & Le Lagadec, R. (2023). La terapia fotodinámica promete revolucionar el tratamiento del cáncer: Photodynamic Therapy Promises to Revolutionize Cancer Treatment. *TECNOCENCIA Chihuahua*, 17(4), e1355-e1355. Recuperado el 5 de mayo de 2024, de <https://vocero.uach.mx/index.php/tecnociencia/article/view/1355/2317>

Arad, O., Gavaldá, A., Rey, Ó., Rubio, N., Sánchez-García, D., Borrell, J. I., ... & Jiménez, P. J. D. (2002). Porfíricos para la fotoquimioterapia del cáncer y otras aplicaciones biomédicas. *Afinidad*, 59(500), 343-356. Recuperado el 5 de mayo de 2024, de <https://www.researchgate.net/publication/302395939>

Romaní, J. (2017). Terapia fotodinámica antimicrobiana: un mundo por explorar. *Actas dermo-sifiliogr.* (Ed. impr.), 500-500. <https://doi.org/10.1016/J.AD.2017.01.012>

Maia, M., Resende, D. I., Duraes, F., Pinto, M. M., & Sousa, E. (2021). Xanthenes in Medicinal Chemistry—Synthetic strategies and biological activities. *European journal of medicinal chemistry*, 210, 113085. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2020.113085>

Malik, E. M., & Müller, C. E. (2016). Anthraquinones As Pharmacological Tools and Drugs. *Medicinal Research Reviews*, 36(4), 705–748. <https://doi.org/10.1002/MED.21391>

Abdel-Kader, M. H. (2014). History of photodynamic therapy. *Photodynamic Therapy: From Theory to Application*, 3-22.

Ormond, A. B., & Freeman, H. S. (2013). Dye sensitizers for photodynamic therapy. *Materials*, 6(3), 817-840.

