

**PUVATERAPIA
(PSORALEN + RADIACIÓN UVA)**

Abordaremos el uso clínico, las posibilidades y limitaciones de la fotoquimioterapia con furocumarinas (PUVA).

Es indispensable conocer los aspectos básicos fotobiológicos, toxicológicos y farmacológicos de los psoralenes para comprender y manejar la fotoquimioterapia PUVA; así también es necesario, para el mismo propósito, conocer algunos elementos de Fotoinmunología. Desde un punto de vista muy amplio se puede decir que los estudios en fotoinmunología han abierto la posibilidad de que alteraciones selectivas de la función inmune se conviertan en una nueva forma de terapéutica.

FOTOTERAPIA: Algunos conceptos básicos

La fototerapia en general ha recibido impulso importante como resultado de estudios clínicos controlados y progresos en electrónica, física y fotobiología molecular. A pesar de que la creencia en las propiedades benéficas para la salud atribuidas a la luz solar es muy antigua, los conocimientos concernientes a la fototerapia han sido empíricos por mucho tiempo.

La radiación electromagnética no ionizante se emplea ahora en el tratamiento de enfermedades de la piel, en el tratamiento del prurito urémico y biliar y en la prevención de algunas fotodermatosis. Sabemos de su eficacia en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia del recién nacido y de su empleo en el tratamiento de tumores y en el herpes.

En nuestros tejidos hay cromóforos nativos tales como ácidos nucleicos, proteínas, derivados de lípidos como el colestero y cromóforos exógenos, artificialmente introducidos en el tejido. La fotomedicina terapéutica emplea la radiación electromagnética no ionizante para interactuar con tales cromóforos. Así, una vez que la energía es absorbida por los cromóforos en la piel, el efecto final estará relacionado con el número de fotones absorbidos y el número de cromóforos que experimentan la reacción fotoquímica; después hay que considerar la eficacia con la cual el fotoproducto puede evocar cambios.

En fototerapia deben considerarse varios factores tales como las propiedades ópticas de la piel, el

espectro de emisión radiante de la fuente de irradiación, el grado de penetración de la radiación, la naturaleza de los cromóforos que afectan la radiación, la distribución de los cromóforos y las respuestas biológicas tales como eritema, hiperqueratosis y pigmentación. Los mecanismos involucrados en la fototerapia y en la fotoquimioterapia alterados por tales procedimientos son los de la kinesis celular, efectos letales en las células, efectos en la función de las células residentes y circulantes, en los vasos sanguíneos, en las proteínas plasmáticas y en los mediadores. El estudio a profundidad de estos mecanismos servirá para determinar con precisión qué terapéutica específica debe emplearse para una determinada afección. Tal estudio incluye la alteración de las propiedades ópticas de la piel, la utilización de la interacción de determinadas longitudes de onda, el desarrollo de nuevas sustancias químicas fotoactivas (en este trabajo nos estamos ocupando de furocumarinas que poseen propiedades fotoquímicas especiales), el desarrollo de dosis de fotones más apropiadas, métodos de terapéutica fotoquímica extracorpórea y perfeccionamiento y ampliación de sistemas terapéuticos combinados.

El panorama futuro de la fototerapia en general y de la fotoquimioterapia en particular es muy amplio y prometedor. Se ha avanzado desde que se tomó conciencia del hecho de que toda forma de vida sobre la tierra, debe su existencia al sol.

Algunos efectos fotoinmunológicos

Durante los últimos 10 años se han realizado algunos estudios en animales de experimentación que han puesto de manifiesto diferentes vías por las cuales la exposición a la radiación ultravioleta natural o de fuentes artificiales puede interferir con el desarrollo de las respuestas inmunes.

La interacción entre la radiación no ionizante y el sistema inmune se conoce desde hace muchos años en algunas enfermedades como la fotoalergia y la urticaria solar. El mecanismo involucrado en tales interacciones, ha sido objeto de algunos estudios básicos¹. El interés en la fotoinmunología se ha centrado recientemente en algunos campos tales como la supresión de la hipersensibilidad retardada², la etiología del cáncer cutáneo³, alteraciones de la función de los linfocitos y el papel de la radiación en la producción de alteraciones antigénicas en el DNA.

Se reconoce pues que la exposición a la radiación no ionizante puede alterar la función inmune nor-

mal y generar una respuesta inmune anormal. Tales alteraciones tienen distintas expresiones, algunas de ellas se expresan como estados patológicos que afectan la piel y otros órganos. Pero también los estudios revelan gran interés en el beneficio potencial de la radiación en el sistema inmune.

La exposición a radiación ultravioleta (UV) en ratones daña la función de las células presentadoras de antígeno⁴ que puede conducir a la generación de linfocitos T-supresores hapteno-específicos que inhibe el desarrollo de hipersensibilidad de contacto. Se ha identificado pues un tipo funcional de células epidérmicas resistentes a la radiación. Las células de Langerhans son alteradas por la exposición a la radiación UV. Hoy se cree que en la alteración de la función inmune inducida por radiación UV pueden estar involucrados los cambios en la función de tales células de Langerhans. Aunque todavía no ha sido examinada adecuadamente la influencia de la radiación UV en la hipersensibilidad retardada en los humanos se han realizado algunas observaciones no controladas que sugieren que una supresión similar ocurre también en el hombre.

La radiación UV puede producir alteraciones fotoquímicas en las moléculas, lo cual da por resultado la formación de nuevos antígenos. El efecto de la radiación UV en el DNA, en el cual una molécula que es antígeno débil deviene en mucho más antigénica (UV—DNA), puede estimular la producción de anticuerpos. Se han encontrado anticuerpos a UV—DNA en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico⁵, pero se desconoce su papel en la patogenia de la enfermedad y las exacerbaciones inducidas por el sol en esta misma. Es probable que se identifique la alteración de la inmunogenicidad de otras moléculas por la radiación no ionizante; la evidencia que hay actualmente de este hecho es menos directa.

La exposición a radiación UVB o a radiación con psoralén más UVA (PUVA) produce la supresión de ciertas respuestas de hipersensibilidad retardada en animales injertados con aloinjertos.

La exposición a radiación UV altera la hipersensibilidad de contacto, la hipersensibilidad retardada a un antígeno inyectado, la supervivencia de un aloinjerto cutáneo y la enfermedad injerto (cutáneo) versus huéspedes.

En los últimos tiempos se ha puesto mucho interés en el efecto de la radiación no ionizante en los lin-

focitos de la sangre periférica. Se han realizado varios estudios que demuestran que el tratamiento con PUVA puede alterar la distribución y posiblemente la función de linfocitos circulantes⁶.

Ulteriores estudios habrán de determinar la naturaleza de tales alteraciones. Los linfocitos circulantes pueden también ser afectados por la radiación UVB⁷. Es probable que tal alteración se realice de manera diferente a como lo hace PUVA. Aunque no se conoce el mecanismo de tales alteraciones es probable que haya un efecto tóxico directo en las células cuando pasan por la piel o, que se trate de un efecto indirecto mediado por fotoproductos liberados de la piel.

En resumen los hallazgos en modelos animales están proporcionando información sobre cuan diferentes vías del sistema inmune son activadas y sugieren nuevas aproximaciones para obtener inmunosupresión específica en trasplante de órganos y de médula ósea. También hay estudios en curso para valorar los efectos de la fotoinmunosupresión en la respuesta de animales a los microorganismos infectantes así como también en la patogenia del melanoma.

Se hacen rápidos progresos en el uso de las reacciones fotodinámicas en terapéutica. El efecto de la luz producido por la absorción de la incidente energía de los fotones puede ocurrir directamente en el núcleo celular o en diversos cromóforos endógenos o exógenos en el citoplasma o las membranas celulares. Como regla, hay un tipo II de reacción fotodinámica, dependiente de oxígeno y una reacción no dependiente de oxígeno, reacción tipo I, con efecto directo en el DNA

Las reacciones fotodinámicas en los cromóforos del citoplasma y de la membrana celular conducen a reacciones inflamatorias que son dependientes o no de oxígeno. La quemadura solar o eritema solar es un ejemplo de tipo I de reacción y puede ser influenciada por inhibidores de la prostaglandina. El eritema producido por rayos ultravioleta y la reacción mediada por cromóforos exógenos tales como furocumarinas y porfirinas parecen ser oxígeno dependientes y no influidos por inhibidores de las prostaglandinas. Estas reacciones pueden ser empleadas para una terapia fotodinámica específica.

FOTOQUIMIOTERAPIA: Algunos conceptos Moleculares y Farmacodinámicos.

Resumimos los aspectos fundamentales relativos a las reacciones de fotosensibilización de la piel

Inducidos por psoralenes (8-metoxipsoralén o 8-MOP, trimetilpsoralén e isopsoralenes) o antraquinonas que se han usado ampliamente en el tratamiento de la psoriasis, del vitíligo y otras enfermedades como el retículoide actínico, linfomas de linfocitos T, fotodermatitis polimorfos, etc.

La PUVAterapia se propone⁸:

- a) interrumpir una enfermedad proliferativa.
- b) Interferir el funcionamiento, el metabolismo y el comportamiento kinético de las células residentes.
- c) afectar los leucocitos circulantes y las células inflamatorias infiltrantes de la piel.
- d) afectar la función de las células inmuno-competentes.
- e) estimular la mitosis y la proliferación de los melanocitos preexistentes (por ejemplo en el vitíligo).

El fundamento de la PUVAterapia (psoralén + radiación UVA) es la inducción de remisión de algunas enfermedades de la piel, mediante repetidas y controladas reacciones fotosensibilizantes dirigidas en general al DNA, a las membranas celulares, al RNA y a las proteínas, incluyendo ciertas enzimas y a los vasos sanguíneos y las células circulantes.

De modo general los efectos de la fotoquimioterapia están vinculados con el daño celular, con la función alterada y la kinesia y muerte celulares. El éxito terapéutico así como los efectos colaterales indeseables, agudos y crónicos, incluyendo las reacciones de fotosensibilización de la piel dependerán de:

- a) el tipo de psoralén administrado (estructura lineal o angular) y la dosis
- b) longitudes de ondas activadoras, dosis administrada al paciente en Joules/cm² de radiación UVA y la frecuencia de los tratamientos
- c) solubilidad y promedio de absorción del psoralén que son influenciados por la grasa de la dieta.
- d) promedio del metabolismo del psoralén involucrado en la formación de metabolitos foto-reactivos o no reactivos.

- e) la habilidad para intercalarse dentro del DNA y formar productos de fotoadición de DNA por la acción de la irradiación UVA.
- f) habilidad para inducir oxígeno reactivo (oxígeno singlet y aniones de superóxido).

No se conoce aún con precisión la forma de acción efectiva de los psoralenes en la estimulación de la pigmentación melánica, en la limpieza de las lesiones de psoriasis o en la mejoría de otras enfermedades. Se entiende un poco el fenómeno admitiendo que los psoralenes actúan a varios niveles tanto en la epidermis como en la dermis, en particular en el DNA, RNA y síntesis de proteínas, en las mitocondrias, en enzimas y en los lípidos de membranas celulares.

Al presente se admite que, por lo menos, dos reacciones distintas están involucradas con los psoralenes. La reacción tipo I es una reacción anóxica que afecta el DNA, RNA celulares y proteínas y no requiere oxígeno e involucra la formación de "adducts" psoralén-DNA ("adducts" de cadena simple con pirimidinas y uniones cruzadas de cadenas entre pares de bases de DNA) inhibición de la síntesis del DNA, e inhibición de la proliferación celular. El tipo II es una reacción sensibilizada que depende de la transferencia de energía de el psoralén fotoexcitado al oxígeno e involucra la formación de oxígeno singlet reactivo, de aniones de superóxido y radicales libre. Son estas formas reactivas de oxígeno las que aparentemente dañan los lípidos de las membranas celulares, promoviendo la formación de peróxidos que determinan el aumento en la formación de mediadores vasoactivos de los productos de ciclooxigenasa (prostaglandinas) y productos de lipoxigenasa (leucotrienes).

Es indispensable administrar dosis cuidadosamente medidas de radiación UVA a la piel a nivel o por debajo del dintel del eritema para realizar una fotoquimioterapia efectiva. Asimismo es necesaria una adecuada dosimetría y buena utilización del medicamento por el organismo, lo cual entraña el uso de formas solubles del compuesto que poseen niveles altos y predecibles de la droga en el plasma y en la piel.

No está claro aún como establecer los límites de las dosis de radiación dentro de los cuales se pueda

realizar una fotoquimioterapia libre de efectos secundarios. Las tres furocumarinas que se consideran generalmente efectivas (8-MOP, TMP y 5-MOP) poseen propiedades fotoquímicas similares y por tanto entrañan riesgos similares.

La alteración de una o varias partes de las moléculas de las furocumarinas puede modificar las propiedades fotobiofógicas de estos compuestos y tal modificación podría ser útil en la obtención de una efectividad similar con riesgo citogenético reducido. Gran parte del éxito de la fotoquimioterapia en el futuro dependerá de la introducción de nuevas furocumarinas con menor potencial mutagénico y carcinogénico.

Aumento de la eficacia de la Fotoquimioterapia.

Después de doce años de empleo de la PUVAterapia aparece como la modalidad terapéutica sistémica menos tóxica y con menos efectos colaterales serios entre todas las que se han empleado, por cierto muy potentes, en los últimos veinte años tales como corticosteroides, methotrexate, PUVA, y los retinoides. PUVA se usa con el propósito de actuar en la piel farmacológicamente evitando efectos deletéreos en otros órganos.

Es muy prometedor en el camino del perfeccionamiento del método la síntesis de derivados psoralénicos no lineales (angulares) tales como las metilangelicinas, especialmente 6,4',4' trimetilangelicina. Hasta hoy sin embargo, las metilangelicinas han sido efectivas en psoriasis y vitíligo solamente en forma tópica.

Independientemente del mecanismo de acción exacto de la PUVA fotoquimioterapia en la piel, se sabe que se puede inducir la remisión de más de treinta enfermedades de la misma. Fitzpatrick considera a PUVA como una modalidad de tratamiento "tópico", antiinflamatorio no esteroideo o inmunosupresivo que afecta el curso de enfermedades que van desde la mayor parte de los tipos de psoriasis, parapsoriasis, vitíligo y micosis fungoide hasta granuloma facial, escleromixedema, liquen plano y erupción polimorfa lumínica.

Hay un esfuerzo constante por aumentar su eficacia y reducir los efectos secundarios y la toxicidad.

La mayoría de los casos de psoriasis pueden remitir. Este aumento de la eficacia del método está relacionado con la mejoría de la biodisponibilidad al usar las nuevas preparaciones de 8-metoxipsoralén líquido, encapsulado en gelatina. Los efectos secundarios y la toxicidad se han disminuido. Así tenemos que la náusea no se presenta si se administra 5-metoxipsoralén o el régimen de baños con trioxalén. Asimismo la fototoxicidad se disminuye si se emplea 5-metoxipsoralén. Por lo demás, es sabido que la toxicidad (carcinoma escamocelular) es un evento relacionado a la dosis.

Se ha logrado reducir el número de exposiciones para el tratamiento usando regímenes con combinaciones tales como retinoides-PUVA (Re-PUVA) o Methotrexate más PUVA o PUVA más UVB.

FOTOQUIMIOTERAPIA EXTRACORPÓREA

Edelson⁹ y su grupo emplearon la fotoactivación extracorpórea de 8-MOP por energía ultravioleta A.- Después de la administración del metoxaién por vía oral irradiaron con ultravioleta A una fracción de sangre enriquecida con linfocitos. Emplearon 1 o 2 joules por centímetro cuadrado y luego de vuelta al paciente. La combinación de energía ultravioleta A y metoxaién produjo 88±5 por ciento de pérdida de la viabilidad de los linfocitos, en tanto que la droga sola no fue activa. Los veintisiete pacientes que respondieron al tratamiento, mostraron una disminución de 64% de las lesiones cutáneas después de unas 22 semanas.

Wilfert¹⁰ ha informado una mejoría perceptible en tres de cinco pacientes con artritis psoriásica. También han sido alentadores los primeros resultados en la dermatitis atópica en el mismo grupo de Wilfert y también en la Universidad de California en San Francisco.

Otras enfermedades no malignas que están siendo objeto de ensayos clínicos en la actualidad son el lupus eritematoso, el pénfigo vulgar, los receptores potenciales de trasplante renal y la miastenia gravis.

Fotoquimioterapia extracorpórea en los Linfomas Cutáneos de Linfocitos T

La forma eritrodérmica y leucémica del linfoma cutáneo de linfocitos T (LCCT) y otras enfermedades

autoinmunes son objeto actualmente de la aplicación de una forma de tratamiento desarrollada por Edelson y col. en la cual se aplican sustancias fotoactivables como el 8-metoxipsoralén.

La fotoforesis extracorpórea produjo una remisión clínica impresionante en 6 de 7 pacientes tratados inicialmente por Knobler y col¹¹. De ellos, 5 pudieron reasumir sus actividades normales y se observó disminución de los linfocitos T anormales. No se observaron efectos secundarios patológicos.

El estudio clínico multicéntrico de Edelson y col. (en los Estados y en Austria) que confirmó las observaciones iniciales, mostró la mejoría de 27 de 37 pacientes de LCCT y otras enfermedades mediadas por linfocitos T, tales como pénfigo vulgar, lupus eritematoso sistémico, etc., que aclararán los mecanismos básicos inherentes al tratamiento.

Fotoquimioterapia con Furocumarinas (PUVA) en Psoriasis

Se estima que la fotoquimioterapia con psoralén y radiación UVA (PUVA) actúa como un inhibidor de la proliferación celular, interfiriendo en las síntesis de los ácidos nucleicos. Sin embargo no es apropiado asumir que los diversos efectos en las diferentes enfermedades que se tratan con este procedimiento podrían explicarse con una sola reacción.

Se entenderán mejor las diferentes respuestas cutáneas si reconocemos que las moléculas fotoactivadas de psoralén actúan simultáneamente en varios niveles particularmente en DNA, RNA, síntesis de proteínas, mitocondrias y enzimas microsomales.

Los conocimientos actuales indican que dos tipos distintos e independientes de reacciones fotoquímicas están involucradas en la fotosensibilización de la piel por psoralenes. Se piensa que el evento más importante en el tratamiento de la psoriasis lo constituye el efecto en el DNA, particularmente la formación de uniones-cruzadas entre pares de bases de las cadenas del DNA que causan la inhibición de la síntesis del DNA y la inhibición de la proliferación celular. Este concepto es reforzado por los estudios clínicos con otras furocumarinas

que no realizan uniones cruzadas. Los agentes que producen fuertes uniones cruzadas tales como 8-MOP, TMP y 5-MOP son clínicamente efectivos, en tanto que los que producen solamente "adducts" monofuncionales son virtualmente inefectivos en terapéutica. Podrían ser una excepción el nuevo agente monofuncional 6-metilangelicina y los piridopsoralenes. El agente más usado es el 8-MOP pero también se han empleado el 4,5,8-trimetilpsoralén (TMP) y el 5-metoxipsoralén (5-MOP) el TMP es menos fototóxico por la vía oral porque es poco absorbido en el intestino, pero muestra eficacia marcada en aplicación tópica. Se puede decir que el 5-MOP ha revelado efectividad terapéutica en psoriasis y puede ser una alternativa del 8-MOP según Hónigsmann ya que produce menos eritema y no causa náusea.

Actualmente se están ensayando clínicamente varios psoralenes y furocumarinas angulares en la búsqueda de un compuesto con el menor riesgo de efectos colaterales de larga duración, particularmente carcinogénesis. Hay resultados preliminares prometedores con piridopsoralenes y 6-metilangelicinas para el tratamiento de la psoriasis.

REFERENCIAS

- 1.- Morison W L: Photoimmunology, J Parrish, M L Knipke, W L Morison, edsplenum Press, New York, 1983.
- 2r Morison W L, Parrish J A: Further studies of the effects of PUVA and UVB radiation on delayed hypersensitivity in the guinea-pig. *J Invest Dermatol* 1980; 74:259.
3. - Knipe M L: The role of UVR—induced immunosuppression in experimental photocarcinogenesis. *Prog Dermatol* 1982; 16:1-6.
4. - Green M I, Sy Mes, Knipe M L, Benacerraf B: Impairment of antigen presenting cell function by ultraviolet radiation. *Proc. Natl Acad Sci U.S.A.* 1979; 76:6591-6595.
5. - Davis P, Russel A S, Percy J S: Antibodiosteo UV light denatured DNA in systemic lupus erythematosus: detection by filter immuno-

- assay and clinical correlations. *J. Rheumatol* 1982; 16:1-6.
- 6.- Morison W L, Parrish J A, Block KJ, Krugler J I: [n vivo effects of PUVA on lymphocyte function, *Br J Dermatol* 1981; 104:405-413.
- 7.- Morison W L, Parrish J A, Block K J, Krugler J I: In vivo effects of UVB on lymphocyte function, *Br J Dermatol* 1979; 101,513-519.
- 8.- Pathak M A: Molecular and Pharmacodynamic Advances in Photochemotherapy. Symposia Photomedicine. Abstracts 17th World Congress of dermatology Part I, pp 82. Berlín. May 24-29, 1987.
- 9.- Edelson and Others: Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma by Extracorporeal Photochemotherapy. *N Engl J Med* 1987; 316:297-303.
- 10.- Wilfert H: Fotoforesis en la Enfermedad no maligna. Resúmenes del XI Congreso Ibero-Latino-Americano de Dermatología. Madrid, pp 68 17-21 de mayo de 1987.
- 11.- Knobler R M: Fotoquimioterapia Extracorpórea en los Linfomas Cutáneos de Linfocitos T. Simposium de Fotobiología. En Resúmenes del XI Congreso Ibero-Latino-Americano de Dermatología. Madrid, pp 38, 17-21 de mayo de 1987.