

I SUPLEMENTO-LIBRO

Revista
Médica
Hondureña



ORGANO DEL COLEGIO MEDICO DE
HONDURAS

Revista
MEDICA HONDUREÑA
ORGANO DEL COLEGIO MEDICO DE HONDURA
FUNDADA EN 1930

CONSEJO EDITORIAL

DR. ÓSCAR FLORES FUNES
Director

DR. JULIO C. ALVARENGA OCHOA
Secretario

Cuerpo de Redacción
DR. NELSON VELASQUEZ
DR. JORGE TULIO GALEAS
DR. EDGARDO MURILLO CASTILLO
DR. VÍCTOR M. VALLEJO

ADMINISTRACIÓN

COLEGIO MEDICO DE HONDURAS
Apartado Postal No. 810
Tegucigalpa, Honduras
Tel. 22-5466

FITOFOTODERMATITIS
FOTOREACTIVIDAD
DE LOS
PSORALENES

AGRADECIMIENTO

DESEO AGRADECER MUY PARTICULARMENTE LA EXPONTANEA, EFICAZ Y ABNEGADA COLABORACIÓN DEL DOCTOR JORGE MOLINA, JOVEN DERMATÓLOGO HONDURENO, QUE PUSO ESPECIAL EMPEÑO EN LA PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO.

SU ENTUSIASMO Y DINAMISMO EN LAS LARGAS JORNADAS DE TRABAJO, HACEN QUE ESTE LIBRO SEA, EN CIERTO MODO, TAMBIÉN OBRASUYA.

PRESENTACIÓN

En la conmemoración de las "BODAS DE PLATA" del Colegio Médico de Honduras, la Junta Directiva presenta este número especial en forma de suplemento-libro de uno de nuestros más ilustres agremiados, el Dr. Hernán Corrales Padilla.

En la Historia de la "Revista Médica Hondurena" es esta la primera ocasión que se publica un número bajo el nombre de suplemento-libro, como un reconocimiento a la trayectoria científica del Dr. Corrales Padilla, quién es una autoridad a nivel mundial en el campo de la Fotodermatosis.

El presente número representa una obra de reconocida calidad científica que viene a llenar un vacío en el campo de la Dermatofotobiología y que esperamos sea una obra de consulta útil para todos los agremiados.

Por la JUNTA DIRECTIVA DEL "COLEGIO MEDICO DE HONDURAS"

Dr. GUSTAVO A. VALLEJO
SECRETARIO DE ASUNTOS EDUCATIVOS Y CULTURALES

TABLA DE MATERIAS

PROLOGO.....	IX
PREFACIO	XIII
INTRODUCCIÓN	XV
ALGUNOS CONCEPTOS SOBRE LA ACCIÓN DE LA LUZ EN LAS PLANTAS	1
LAS PLANTAS TRANSFORMAN LA ENERGÍA DE LOS FOTONES EN ENERGÍA QUÍMICA.....	5
LAS ESPECIES.....	9
SÍNTESIS DE LAS REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR LAS PLANTAS.....	13
FITOFOTODERMATITIS. ALGUNOS ASPECTOS FOTOBIOLOGICOS DE LOS PSORALENES	17
PLANTAS QUE PRODUCEN FOTOTOXICIDAD MAS COMUNMENTE ENTRE NOSOTROS (ELEMENTOS DE DERMATOLOGÍA BOTÁNICA).....	31
PUVATERAPIA (PSORALEN + RADIACIÓN UVA)	41
Fototerapia: Algunos conceptos básicos.....	43
Algunos efectos fotoinmunológicos	43
Fotoquimioterapia: Algunos conceptos Moleculares Y Farmacodinámicos	44
ALGUNOS DATOS IMPORTANTES EN EL DESARROLLO DE LA FOTOQUIMIOTERAPIA PUVA	49

PROLOGO

La luz del sol y la radiación ultravioleta de fuentes de luz artificiales puede ser tónica o tóxica para los seres humanos. Es impensable que la energía radiante del sol no esté ligada intrincadamente en nuestro proceso de vida así como lo están otros factores ambientales omnipresentes, tales como el aire, el agua, el ozono, los químicos hechos por el hombre y la polución. El sol es necesario en nuestra vida y las cualidades promotoras de salud de la luz solar han sido reconocidas desde tiempos remotos en las Indias Orientales, así como por los Asirios, Zoroástricos, Egipcios, Fenicios, Griegos, y los Aztecas. En el Siglo 20 la luz natural y la radiación ultravioleta de fuentes artificiales ha sido reconocida e involucrada en las fuerzas de la salud así como por sus valores tónicos generando el sentimiento de que es buena para la salud síquica, promueve la síntesis de la vitamina D para regular el metabolismo del calcio en los huesos humanos, y para estimular una buena apariencia de bronceado que aumenta las propiedades fotoprotectivas de la melanina en la piel contra el cáncer cutáneo. Aunque en Norte América y en los países de Europa Occidental, las incontroladas exposiciones de la piel a la luz solar son ahora bien reconocidas por sus efectos dañinos para los individuos de piel blanca (dermatoheliosis o fotoenvejecimiento, y el comienzo temprano de carcinomas baso y escamo celulares y aún melanomas), muy pocos dermatólogos creen que los individuos de piel trigueña y oscura que viven en áreas aisladas y altas de Latinoamérica también tienen serios problemas ambientales asociados con la alta intensidad de la luz solar.

Además de la manifestación clínica de la Dermatoheliosis alrededor de los cincuenta años de edad, las personas que viven en éstas áreas sufren los efectos agudos de la radiación solar en términos de quemadura solar y reacciones fototóxicas (por ejemplo exagerado eritema solar, edema doloroso y reacciones ampollares causadas por plantas tales como las fitofotodermatitis) y reacciones fotoalérgicas manifestadas por fotodermatitis eczematosas. Las erupciones papulovesiculares familiar o adquiridas, con las características de fotodermatitis polimorfa o máculas de hipomelanosis gutata de las áreas expuestas son muy comunes en nativos de América Latina. En este interesante libro, el Dr. Hernán Corrales Padilla de Tegucigalpa, Honduras, ha hecho un esfuerzo sincero al presentar el amplio espectro de Enfermedades inducidas por la luz que se encuentran comúnmente en esta parte del mundo.

La fotobiología y particularmente la fotobiología dermatológica (fotodermatología), fundada firmemente en los principios de la fotofísica y la fotoquímica, es una nueva y altamente interesante disciplina en la cual pocos clínicos han obtenido suficiente penetración que les permita aplicar sus conocimientos clínicos y científicos efectivamente para conocer la causa, el efecto, y el mecanismo molecular para emplear mejor los métodos terapéuticos que beneficien al paciente. El autor de este libro informativo, Dr. Hernán Corrales Padilla es un médico bien entrenado en Dermatología y es uno de los pocos clínicos que se ha propuesto presentar cuidadosamente los aspectos relevantes de las enfermedades inducidas por la luz, incluyendo las fitofotodermatitis y otras enfermedades causadas o agravadas por la luz, con énfasis en los principios científicos que permiten comprender como la radiación ultravioleta o visible es absorbida por la piel y como las reacciones clínicas se manifiestan eventualmente como reacciones fototóxicas o fotoalérgicas. Su interés científico en la fotobiología y en la botánica, enriquecido por su vasta experiencia clínica en fotobiología dermatológica ha estimulado al Dr. Hernán Corrales Padilla a escribir varias secciones interesantes

Concernientes a las fitofotodermatitis y el tratamiento de las enfermedades inducidas por la luz con énfasis en los aspectos modernos de la fototerapia y la fotoquimioterapia.

Nuestros conocimientos de fotobiología de la piel está aún en la infancia. Se que en los países hispano-parlantes se carece de libros de texto relativos a la fotobiología y a los principios de fototerapia y fotoquimioterapia, necesarios para los estudiantes de medicina y para los médicos en ejercicio profesional. Este libro ayudará a suplir las necesidades regionales de los jóvenes investigadores clínicos para entender los problemas clínicos en bases científicas si se ha de realizar investigación significativa para erradicar o controlar los problemas producidos o agravados por la radiación ultravioleta y visible. Todos los Dermatólogos hispano-parlantes que trabajan en instituciones académicas o en práctica privada interesados en comprender los principios de las fotodermatosis, incluyendo fitofotodermatitis y los aspectos básicos de la fototerapia y la fotoquimioterapia, se beneficiarán de esta presentación profunda.

Este libro puede servir también para introducir a los fotobiólogos clínicamente orientados en ciertos problemas no resueltos a los cuales desearan dar su atención; el libro ilustra muy efectivamente su fascinante, y útil potencial para introducir un rápido y productivo crecimiento en el tratamiento de enfermedades tales como las fotodermatitis polimorfas, psoriasis, vitíligo y otras enfermedades de la piel. El libro será también una referencia general útil para los botánicos, científicos agrícolas y trabajadores ambientales e ingenieros que trabajan en áreas rurales y deseen adquirir nuevos conocimientos en relación a los problemas regionales de salud ambiental.

Madhu A. Pathak, M.B., MSc (Tech), Ph. D.
Sénior Associate in Dermatology
Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital
Boston, MA.
USA.

December 27, 1987

FOREWORD

Sunlight and ultraviolet radiation from artificial light sources can be tonic or toxic to human beings. It is unthinkable that radiant energy from the sun is not intricately woven into our life process as are other omnipresent environmental factors, such as the air, water, ozone, man-made chemicals, and pollutants. The sun is necessary to sustain our life, and the health-promoting qualities of sunlight have been recognized since ancient times by East Indians, Assyrians, Zoroastrians, Egyptians, Phoenicians, Greeks, and the Aztec people living in México and surrounding areas. In the 20th century, natural light and ultraviolet radiation from artificial sources has been recognized for and endowed with health-giving powers as well as for its tonic values of generating a feeling that it is good for your psyche, promotes the synthesis of vitamin D to regulate the calcium metabolism in human bones, and for stimulating a healthy looking tan which enhances the photoprotective properties of melanin in the skin against skin cancer. Although in North America and Western European countries, uncontrolled exposure of skin to sunlight is now well recognized for its damaging effects to fair-skinned individuals (dermatoheliosis or photoaging, and the early onset of basal and squamous cell carcinomas and even melanomas), very few dermatologists will believe that brown-skinned and dark-skinned individuals living in highly insolated areas (Central and South American countries, México, Venezuela, etc.) also have serious environmental problems associated with high-intensity sunlight. Besides the clinical manifestation of dermatoheliosis by age 50, people living in these areas suffer from the acute effects of solar radiation in terms of sunburn and phototoxic reactions (e.g., exaggerated sunburn, painful edema, and blistering reaction caused by naturally occurring plants, such as phytophotodermatitis) and photoallergic reactions manifested by eczematous photodermatitis. The familial or the acquired papulovesicular eruptions in the form of polymorphic photodermatitis or guttate hypomelanotic macules of the exposed areas are quite common in native Indians. In this interesting book, Dr. Hernán Corrales Padilla of Tegucigalpa, Honduras, has made a sincere effort to present the wide spectrum of light-induced diseases that are commonly found in this part of the world.

Photobiology, and particularly dermatological photobiology (photodermatology), firmly founded on the principles of photophysics and photochemistry is a new but highly interesting discipline in which few clinicians have gained sufficient insight to enable them to apply their clinical and scientific knowledge effectively to know the cause, effect, and molecular mechanisms to evolve better therapeutic approaches to benefit the patient. The author of this informative book, Dr. Hernán Corrales Padilla, is a physician trained in dermatology and is one of those few clinicians who have painstakingly attempted to present relevant aspects of light-induced diseases, including phytophotodermatitis and other diseases caused or aggravated by light with emphasis on scientific principles of how ultraviolet or visible radiation is absorbed by the skin and how clinical reactions are eventually manifested as phototoxic or photoallergic reactions. His scientific interest in photobiology and botany enriched by his vast clinical experience in dermatological photobiology has stimulated Dr. Hernán Corrales Padilla to write several interesting sections dealing with phytophotodermatitis

and the therapy of light-induced diseases with emphasis on the modern aspects of phototherapy and photochemotherapy.

Our knowledge of photobiology of the skin is still in its infancy. I am aware of the fact that in Spanish-speaking nations (Central and South American countries, Spain, Portugal, Mexico, Brazil, Argentina, etc.) textbooks covering photobiology and the principles of phototherapy and photochemotherapy are lacking for educating medical students and practicing physicians. This book will help supplement the regional needs of young investigative clinicians to understand clinical problems on a scientific basis if meaningful research is to be carried out to eradicate or control the problems precipitated or aggravated by ultraviolet and visible radiation. All Spanish-speaking dermatologists who are in academic institutions or in practice and interested in understanding the principles of photodermatitis, including phytophotodermatitis and the basic aspects of phototherapy and photochemotherapy, will benefit from this in-depth presentation. This book should also serve to introduce to clinically oriented photobiologists of certain unsolved problems to which they may wish to turn their attention; the book very effectively illustrates its fascinating, useful potential to introduce rapid and productive growth in the treatment of such diseases as polymorphic photodermatitis, psoriasis, vitiligo, and other skin diseases. It will also be a useful general reference book for those botanists, agricultural scientists, and environmental workers and engineers working in rural areas who want to acquire new knowledge in relation to regional environmental health problems.

Madhu A. Pathak, M.B., MSc (Tech), Ph. D.
Senior Associate in Dermatology
Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital
Boston, MA
USA.

December 27, 1987

PREFACIO

El ser humano tiene contacto con plantas de diferentes maneras y sus efectos pueden algunas veces ser adversos. No solamente lo tienen aquellas personas que trabajan en el campo pues las plantas ornamentales, por ejemplo, pueden tener también un efecto adverso en la piel, tanto como algunos árboles, arbustos y flores del campo. Así como pueden provocar irritación o reacción alérgica pueden ser causa de reacción fototóxica.

Uno de los propósitos de este libro es proveer al dermatólogo o al médico general, de elementos que le permitan reconocer la agresión manifestada en cuadros clínicos y conocer un poco también de los agresores: la planta y la luz. Para ayudar a su paciente el médico debe conocer los elementos involucrados en las reacciones provocadas por plantas que contienen sustancias fototóxicas o sencillamente alérgenos químicamente relacionados con plantas que provocan dermatitis alérgica de contacto o los elementos de las plantas que causan irritación.

El esfuerzo enfatiza los conceptos de la reacción fototóxica producida por las plantas, por los productos derivados de estas: perfumes, aceites. En todo caso, los agentes causales sospechados son furocumarinas, psoralen, así como 5-metoxipsoralen y 8-metoxipsoralen.

Hernán Corrales Padilla

INTRODUCCIÓN

La piel es un órgano muy frecuentemente expuesto a las plantas y a sus productos, lo cual explica lo común que son las lesiones producidas por ellas. Si a esto se agrega la fototoxicidad de un inmenso número de plantas, la industrialización de las mismas y la complejidad de la vida moderna, comprenderemos fácilmente lo necesario del estudio de un campo tan amplio y multifacético como este. La complejidad del tema se puede medir, entre otros aspectos, si consideramos que una planta produce un gran número de sustancias químicas. Podemos encontrar doscientos aminoácidos en las plantas, en tanto que en los animales, solamente hay treinta. Una planta viva es una verdadera fábrica de sustancias químicas complejas.

La distribución de las sustancias químicas agresoras en la planta y la facilidad con que son liberadas son factores relevantes en la determinación del cuadro clínico de la dermatitis que producen.

Estas reacciones producidas por las plantas forman parte de los problemas del medio ambiente. Son relevantes los esfuerzos realizados tendentes a institucionalizar la conciencia sobre el medio ambiente. Desarrollando ampliamente el tema nos encontraremos con que en relación al medio ambiente hay que distinguir entre el "medio natural" y el "medio social". Con respecto al medio natural baste decir que los análisis que se realizan consideran al mundo como una unidad ecológica. En este libro nos estamos refiriendo dentro de esa unidad a la luz y a las plantas.

Pero, en tanto la industria ha puesto en circulación crecientes cantidades de productos derivados de las plantas, que pueden ser fotosensibilizantes; en tanto que la medicina se esfuerza por ayudar a ciertos pacientes con los procedimientos de la fotoquimioterapia, estamos tratando también de algunos componentes del medio social, que desde luego están relacionados con las características específicas del desarrollo de los países. Otro propósito de este libro es consignar algunos conceptos importantes en el desarrollo de la fotoquimioterapia PUVA.

Es nuestra aspiración que este libro constituya una guía práctica y útil para la comprensión y el manejo de los pacientes afectados de una u otra manera dentro del marco trazado en las breves frases anteriores.

ALGUNOS CONCEPTOS
SOBRE LA ACCIÓN DE LA LUZ
EN LAS PLANTAS

Así como la luz juega un papel importante en la producción de reacciones fotobiológicas o lógicas mediadas por plantas, también juega un papel en el desarrollo de las plantas mismas en el espacio y en el tiempo. La luz interviene como condición coordinadora o reguladora en el desarrollo de la planta.

Esto queda bien demostrado en la inducción de florecimiento o sea el paso de la fase vegetativa a la fase reproductiva en el desarrollo vegetal. En efecto, en el caso de muchas plantas la formación de la flor depende de un ritmo exacto de la luz (días largos o cortos). Una vez que se presenta la fase requerida la planta florece. Si no se da el ritmo adecuado, la planta queda en un estado vegetativo. Pero la flor en sí es una característica genéticamente determinada.¹

El desarrollo se presenta como un proceso en el cual se forman en un orden temporal y espacial nuevas características. El programa está determinado por los genes. Sin embargo, la coordinación de las actividades de los genes con el proceso de desarrollo (ontogénesis), tiene muchas oscuridades.

Por ejemplo Darwin investigó el fenómeno del fototropismo ("The Power of Movement in Plants"), en 1880. Ese fenómeno implica una serie de otros fenómenos que constituyen un desafío para lograr clarificar las causas del proceso.

Varios investigadores se ocupan ahora de explicar los primeros pasos de la cadena de reacción o sea un análisis general de la forma como las plantas elaboran los estímulos luminosos que se traducen en una forma determinada de crecimiento.² Se sabe hoy que las plantas tienen la capacidad de responder a los estímulos de diferente manera y la relación de nosotros, los seres humanos, con las plantas conlleva una serie de estímulos. El abatimiento de muchas flores y el movimiento de los estambres u hojas carpelares son reacciones a los insectos y garantizan la polinización. Estos movimientos generalmente muy rápidos, están determinados por la estructura de los órganos vegetales y se basan en transformaciones químicas del jugo celular (turgencia) de las células o tejidos que participan en el movimiento. Son reacciones llamadas nastias, que una vez que el estímulo externo es suficientemente intenso para producir una excitación

tienen que producirse de esa forma determinada por la estructura de los órganos implicados.

Cuando la temperatura de la habitación es inferior a un valor ya determinado, el tulipán que está en el florero se cierra, y una diferencia de temperatura de 0.5°C puede producir tal reacción.

Hay otro tipo de movimiento que comprende reacciones de crecimiento orientadas. ¿No nos hace pensar acaso la capacidad de las plantas de orientarse dentro del campo de gravitación de la tierra y de crecer en forma vertical en pendientes muy inclinadas? ¿Y acaso no observamos las plantas de salón como orientan sus hojas en dirección de la ventana para poder absorber una mayor cantidad de luz?³

A estos fenómenos se les da el nombre de tropismos. La reacción de la planta al estímulo de la gravitación se llama gravitropismo y fototropismo en el caso de las reacciones a la luz. Problema apasionante es conocer esta reacción de las plantas a los estímulos; por ejemplo saber como la información del estímulo se transporta dentro de la planta del lugar de excitación para llegar al tejido que realiza los movimientos. Conocer también si intervienen reacciones bioeléctricas que se observan en esta clase de reacciones a estímulos, o cuáles son las funciones de las sustancias vegetales que determinan el crecimiento (fitohormonas).

La elaboración del factor luz está dentro de la capacidad de las plantas superiores. La fotosíntesis en las plantas produce las sustancias metabólicas en forma de hidratos de carbono, estos que los animales no producen ellos mismos, sino que tienen que ingerirlos como alimentos. Reparemos por tanto en que esta capacidad de las plantas es una base importante también para nuestra propia vida. En este proceso se transforman la energía de la luz, el agua y el dióxido de carbono en hidratos de carbono.

La reacción se produce por la absorción de la luz que realiza la pigmentación verde de la planta, es decir la clorofila. La planta, mediante múltiples reacciones de adaptación, intenta alcanzar la mayor cantidad de luz posible o reducir, todo lo posible las intensidades de luz excesiva perjudiciales para ella.

Hemos visto pues que la luz es fuente de energía para la planta pero también tiene otra función diferente y es la de servir de señal que induce procesos fisiológicos de desarrollo. La capacidad vital de los organismos de adaptación a su medio ambiente también se observa en el caso de las plantas y generalmente por la elaboración de determinadas informaciones de luz. Esto se hace evidente cuando, manteniendo otras condiciones totalmente idénticas, se cultivan unas plantas en la luz y otras en la oscuridad.⁴ En la oscuridad el germen se deforma totalmente debido a un crecimiento excesivo y la planta no produce hojas ni adquiere el color verde. Cuando consume las sustancias de reserva, el germen muere. La exposición a una escasa cantidad de luz basta para que el germen adopte una forma más o menos normal. Este efecto de la luz se conoce con el nombre de morfogénesis.

Las influencias fotomorfogénicas de la luz son variadas.⁵ Piénsese en la diferente duración del día según las estaciones del año, piénsese asimismo en la vida de la planta en la sombra o a pleno sol, en el paso de la fase de germinación dentro de la tierra a un crecimiento sobre el suelo y piénsese finalmente en la capacidad de orientarse hacia la luz. Las plantas muestran en todos estos casos una gran sensibilidad a los estímulos de la luz. A veces basta con un poco de luz de luna o un débil rayo de luz de una duración de milésimas de segundo, para que se produzcan las reacciones fotomorfogénicas.

Existe el reto de problemas apasionantes, por ejemplo la determinación del número de genes que par-

ticipan en el fototropismo. Se cree que esto podrá conocerse por medio de la hibridación somática. No es sorprendente si se toma en cuenta que mediante el análisis de los híbridos se puede determinar la estructura genética de la propiedad investigada.

REFERENCIAS

- 1.- Hartmann E. La elaboración de señales por las plantas. *Universitas*. 1986; 23:187-198.
- 2.- Haupt W. *Bewegungsphysiologie der Pflanzen*. Thieme Verlag, Stuttgart, 1977.
- 3.- Dennison DS. Phototropism in: *Encyclopedia of Plant Physiology new series vo1. 7. Physiology of movements*.
Haupt W, Feinleib ME. (Eds). Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York. 1979; 506-566.
- 4.- Hartman E. Influence of light on Phototropic bending of mass Protonemata of *Ceratodon purpureus* (Hedw.) *Brid Journ. Hattori Bot Lab*. 1984; 55: 87-98.
- 5.- Hartmann E, Jenkins G. Photomorphogenesis of mosses and liverworts. In AF Dayer (ed.). *The experimental biology of Bryophytes*, Academic Press, London/New York 1984; chap 10: 203-228.

**LAS PLANTAS TRANSFORMAN
LA ENERGÍA DE LOS FOTONES
EN ENERGÍA QUÍMICA**

Julius Robert Mayer dijo en 1845 que: "La naturaleza se ha propuesto la tarea de agarrar al vuelo la luz que fluye hacia la tierra y de transformar la fuerza más volátil en forma rígida para almacenarla. Para conseguir este objetivo ha cubierto la costra terrestre de organismos que absorben, como seres vivientes, la luz del sol y producen, aprovechando esta fuerza, una cantidad continua de diferencia química". Las plantas absorben una fuerza, la luz, y producen otra fuerza: la diferencia química. "Claro que hoy, en vez de hablar de fuerza hablamos de energía. Pero con esas frases se expresó por primera vez la idea que también "La luz que fluye hacia la tierra" representa una forma de energía.

Hoy en día el físico diría que la planta está en condiciones de transformar la energía de los fotones en energía química, siendo así que los fotones se consideran los cuantos de energía más pequeños del campo electromagnético que rodea la tierra.

Es realmente apasionante saber que en nuestra tierra existen seres vivientes debido a la capacidad de células que contienen clorofila y que aprovechan la energía solar para sintetizar hidratos de carbono a partir de agua y dióxido de carbono.¹ La planta tiene que disponer de un mecanismo que le permita no solamente captar, sino también acumular fotones.

Al chocar un cuanto de luz con una molécula de clorofila, esta absorbe la energía del cuanto de luz pasando a un estado estimulado. Esta energía adicional se encuentra en una sola molécula durante solamente fracciones ínfimas de segundo. Si no se transfiere inmediatamente a las moléculas vecinas, se pierde en forma de luz o calor en el medio ambiental.

La probabilidad de captura de un fotón, es decir un choque entre una molécula de clorofila y un cuanto de luz, es sumamente escasa; una molécula de clorofila tiene que esperar por término medio aproximadamente 0.1 segundos y en el caso de iluminación débil, incluso más de media hora.

La conductibilidad se realiza en la estructura biológica en base a combinaciones químicas contenidas en la célula, cuyos electrones no son libres, pero se mueven fácilmente. Los químicos conocen varias sustancias de este tipo, la mayoría de ellas

poseen en sus moléculas, átomos de carbono ligados entre sí por enlace simple o doble. En el caso de las células de las plantas, esta propiedad corresponde, por una parte a los pigmentos verdes de las hojas, es decir, la clorofila y por otra, a los pigmentos amarillos que los acompañan, los carotenoides. Estas sustancias no están distribuidas irregularmente en la célula, sino que se encuentran en unos elementos estructurales especiales, llamados cloroplastos que tienen el tamaño aproximado de un eritrocito. La biología moderna compara estos elementos estructurales de las plantas con construcciones técnicas y se habla de "antena". Es decir como aquellas que se instalan en los tejados para recibir emisiones de radio y televisión. En estos últimos, hechos de metales, se contienen una gran cantidad de electrones que se mueven libremente..

Pero he aquí que el gran número de especies de plantas, la multitud de sustancias que las plantas contienen y especialmente el hecho de que el ser humano está constantemente expuesto a ellas hace que el estudio de las dermatitis por plantas sea necesario y como además el ser humano vive bajo el sol, se hace indispensable para el médico y sobre todo para el dermatólogo, una intensa comunicación informativa sobre la acción de las plantas y de la luz y de la interacción de ambas en su caso. Esto es más importante todavía porque los seres humanos pueden en la actualidad estar expuestos no sólo a la planta misma sino también a los derivados que se encuentran en la industria, en los productos cosméticos y a la luz y más recientemente se expone conjuntamente a los fármacos derivados de las plantas y a fuentes de luz artificiales como en la fotoquimioterapia. Y además por la proliferación de las "clínicas de bronceamiento estético".

REFERENCIAS

1. Metzner H. Las plantas como vertedores de energía. Universitas 1986; 24:135-143.

LAS ESPECIES

La unidad de base sobre la que se ha construido el sistema de nomenclatura del reino vegetal es la especie. Para identificar una planta hay que tomar en cuenta que la semejanza de varios individuos conduce al concepto de especie, por ejemplo dos o más plantas pueden demostrar similitud de morfología en sus flores. Sin embargo, cada una tiene por lo menos una característica que las diferencia de las otras, por ejemplo el color de dichas flores, el tamaño de las mismas, la presencia o ausencia de tricomas en los estambres.¹

Ciertas plantas florecen en áreas boscosas a una altitud por ejemplo de 500 metros y tiene un determinado tamaño con un también determinado color de las flores y otras características, pero se puede encontrar plantas casi idénticas a la anterior por ejemplo en sitios rocosos o en montañas a una altitud de 2000 metros siendo la única diferencia importante entre las dos, que el color de las flores es distinto, el de esta última puede ser amarillo y de mayor tamaño que el de la primera que puede ser color púrpura y más pequeñas. El estambre puede ser glabro en la primera en tanto que en la segunda, de flores amarillas, puede verse pelos finos.

La existencia de una diferencia más o menos importante y constante nos permite distinguir teóricamente, varios grupos de plantas pertenecientes a diferentes especies. Pues uno no puede confundir una flor roja con una flor amarilla, con estambres pubescentes o glabros y de diferentes tamaños.

LA UNIDAD DEL REINO VEGETAL

El reino vegetal se compone de seis divisiones:

- Esquizófitas, que incluye bacterias y algas azules.

- Ficófitas, las algas (o algas marinas)

- Micofíceas, hongos y líquenes.

- Briófitas, musgos y hepáticas.

- Pteridófitas, helechos y

- Espermófitas

Ficófitas y Micofíceas juntas constituyen las Talófitas.

Desde luego que no nos referiremos a los fundamentos de la biología de las plantas y menos aún consignaremos las características de cada una de las divisiones. Diremos solamente algunas palabras relativas a las características de las espermatofitas.

también llamadas fanerógamas, pues la mayoría de las especies que nos interesan en el campo de las fitofotodermatitis están integradas de plantas que florecen,

ESPERMATOFITAS

Las espermatofitas o fanerógamas se caracterizan porque su reproducción se realiza por medio de semillas y porque tienen flores cada una con pistilo y estambres. En contraste con plantas de todas las otras divisiones, sus órganos reproductivos son visibles, de ahí su nombre pues *phaneros* significa visible. Las otras divisiones de plantas se llaman Criptógamas, de *kriptos* que significa oculto.

Las plantas que florecen incluyen más de 300,000 especies y son, con mucho, el grupo más grande; sigue en orden descendente los hongos que comprenden aproximadamente 60,000 especies; las algas que comprenden aproximadamente 33,000 especies; las briófitas que comprenden aproximadamente 26.000 especies; las bacterias que están integradas por 160,000 especies; los helechos que comprenden 12,000 especies; las algas azules con 2,000 especies.

Las espermatofitas incluyen las Gimnospermas y Angiospermas. Las Gimnospermas (gumnos: desnudos) constituyen una subdivisión en la cual el óvulo está expuesto. Las plantas mejor conocidas, existentes todavía son podocarpos y las coníferas, por ejemplo el pino y el abeto; de esta subdivisión hay también muchas plantas fósiles.

Las Angiospermas constituyen una subdivisión en la cual el óvulo está oculto en una hoja especializada, el carpelo (aggeion: cavidad cerrada). Esta subdivisión incluye las Monocotiledoneas y las Dicotiledóneas.

La clase Monocotiledoneas incluyen plantas cuyas semillas poseen un cotiledón; cuyas hojas poseen principalmente nervaduras paralelas; las flores de estas plantas nacen en grupos de tres principalmente, rara vez en grupos de cuatro, nunca en grupos de cinco. Ejemplos de Monocotiledoneas son las gramíneas, liliáceas, iris, orquídeas, palmas y la familia aráceas.

Las Dicotiledóneas es una clase que incluye plantas cuyas semillas poseen dos cotiledones; cuyas hojas tienen inervación reticulada y cuyas flores nacen típicamente en grupos de cinco, menos a menudo en grupos de cuatro, rara vez de tres.

Identificar una planta significa clasificarla en el reino vegetal. Consignamos dos ejemplos relativos a plantas que sabidamente producen fitofotodermatitis:

a) Clasificación taxonómica de la "ruda"

Reino: Vegetal
 División: Espermafitas Subdivisión:
 Angiospermas Clase: Dicotiledóneas
 Subclase: Coripétalas Orden:
 Geraniales Suborden: Rutaes Familia:
 Rutáceas Subfamilia: Rutíneas Tribu:
 Rutoideas Género: Ruta Especie:
chalepensis L.

b) Clasificación taxonómica del "eneldo"

Reino: Vegetal
 División: Espermafitas
 Subdivisión: Angiospermas
 Clase: Dicotiledóneas
 Subclase: Coripétalas
 Orden: Umbelíferales
 Familia: Umbelíferas
 Subfamilia: Apioideas Tribu:
 Ammíneas Género: *Ammi*
 Especie: *majus* L

VARIACIONES DENTRO DE LAS ESPECIES

La especie es la unidad del reino vegetal; algunas de las características secundarias de las especies pueden experimentar modificaciones. De esa manera las subespecies y/o las variedades constituyen poblaciones dentro de las especies que son lo suficientemente diferentes para merecer cierta identidad ya que están conectadas una a otra por numerosos individuos con iguales características. Por tanto no hay fallas que permitan hacer separaciones distintamente entre individuos.

También hay especies cuyas características varían de acuerdo con la ecología; estas variaciones, sin embargo, no son suficientemente estables; en este caso se habla de *formas*.

Por el contrario, es sabido que las mutaciones son determinadas genéticamente, por ejemplo, los frutos de la naranja dulce (*Citrus sinensis*) y los frutos de la naranja nébula "Washington nable" (*Citrus sinensis* var. nébula), que los primeros tienen semillas y los segundos no las poseen.

REFERENCIAS

1. Benezra C et al. Plant Contact Dermatitis. The C. V. Mosby Company. Saint Louis. 1985; 31.

SÍNTESIS
DE LAS REACCIONES ADVERSAS
PRODUCIDAS POR LAS PLANTAS

Las reacciones adversas producidas por las plantas en la piel se llaman fitodermatitis. Las causas de las reacciones adversas producidas en la piel del ser humano, pueden sintetizarse así, según, Mitchell y Rook:¹

- 1.- Injuria mecánica, por ejemplo la producida por una espina.
2. Efectos toxicológicos, por ejemplo alcaloides venenosos del polvo de madera de *Gonioma* (familia Apocynaceae) o de *Hura crepitans* (familia Euphorbiaceae).
- 3.- Efectos farmacológicos, por ejemplo liberación de histamina y acetilcolina al manipular las vellosidades de la ortiga, *Urtica* (familia Urticaceae).
- 4.- Dermatitis de contacto por irritación. Química, por ejemplo producida por *Euphorbia*, (familia Euphorbiaceae), o mecánica y química, por ejemplo el granuloma producido por la *Opuntia* (familia Cactaceae).
- 5.- Dermatitis de contacto por efectos inmunológicos, tal como ocurre en la hipersensibilidad inmediata, ya sea de origen endógeno o por contacto (urticaria). Estos efectos pueden ser producidos por el *Agave* (familia Agavaceae).

En este mismo apartado de dermatitis por mecanismo inmunológico hay que consignar también las lesiones por hipersensibilidad retardada, por ejemplo la producida por *Toxicodendrum* (familia Anacardiaceae), un arbusto de uno a dos metros de alto, nativo de las costas de Norte América, expresado generalmente en inglés como "poison oak", en francés como "sumac" y en español sumaque. El agente ofensivo de esta planta es una oleoresina, "URUSHIOL", en la cual predominan pirocateoles de cadena C-| -i.

- 6.- La fitofotodermatitis. Desarrollamos ampliamente en nuestro trabajo su producción por furocumarinas lineales (psoralenes) de algunas plantas tales como las Umbelifereae, Leguminoseae, Rutaceae etc. más la luz ultravioleta de longitud de onda larga (350-400 nm).

- 7.- Pseudofitofotodermatitis. Ciertas lesiones de la piel producidas por plantas irritantes, coincidiendo con el efecto agregado de una quemadura solar, es decir producida por energía ultra violeta entre 290-320 nm, pueden simular lesiones de fitofotodermatitis. Estas son verdaderas pseudofitofotodermatitis.

- 8.- Pseudofitodermatitis. Se aplica este término a las reacciones cutáneas producidas por el *Carpoglyphus*, un acaro que infesta los higos, *Ficus* (familia Moraceae), lo mismo a las lesiones producidas por *Schistoma*, que infesta a los cultivadores de arroz, *Oryza* (Familia Gramineae). Se aplica también este término a la dermatitis producida en los agricultores, por los fungicidas, pesticidas, etc.

- 9.- Parasitofitodermatitis. Aquí se incluye la dermatitis producida por el hongo que parasita al *Arandu* (familia Gramineae).

- 10.- Parasitofitofotodermatitis. Tratamos ampliamente más adelante el efecto del hongo *Sclerotinia*, que parasita el apio, *Apium* (familia Umbelifereae), el cual en el estado parasitado libera psoralenes que pueden producir fotodermatitis.

- 11.- Heterofitodermatitis. El fenómeno biológico, actualmente mal definido, por el cual los efectos en la piel de compuestos químicos, derivados de plantas, que se incorporan en otras plantas y tornan a estas (plantas recipiendarias) injuriosas o lesionantes para la piel, es calificado con el término heterofitodermatitis.

- 12.- Dermatitis animal-planta. Pueden ocurrir interacciones entre insectos y plantas. Por estas interacciones, algunos compuestos químicos de las plantas, (por ejemplo cucurbitacinas y glucocinolatos), pueden actuar como hormonas para los insectos por medio de las cuales ciertos compuestos químicos de los insectos, influyen la constitución química de las plantas.

Realmente que este es un aspecto de ecología química que requiere investigación respecto a los posibles efectos en los humanos. Es el caso de la miel de abejas.

Durante se investigó la causa de la dermatitis de las praderas de Oppenheim, se implicaron muchas plantas que no contienen psoralenes, por ejemplo, en el caso del *Ranunculus*; lo que ocurre es una irritación o una combinación de irritación y eritema solar (UVB). El asunto de informaciones relativas a plantas que se sabe que no contienen psoralenes, debe ser tratado con sumo cuidado.

No hace muchos años se han informado dermatitis fototóxicas producidas por alfa-tertienil² y compuestos poliacetilénicos³ de los compuestos. Hay diferencias definidas entre las fotodermatitis producidas por los psoralenes y la producida por alfa-tertienil y las fotodermatitis por poliacetilénicos es difícilmente evaluable.

Las fitodermatitis fototóxicas son cada día más frecuentes como lo expondremos más adelante, intentando establecer algunas razones para dicho aumento.

En América y especialmente en el trópico, tanto las fitofotodermatitis como las fitodermatitis por contacto son motivo de consulta muy frecuente y el olvido de sus formas clínicas y las variantes de estas, debidas a diversas circunstancias es causa de equivocaciones en el diagnóstico.

Las principales causas de reacciones fototóxicas en la piel son representativas de tres familias de plan-

tas: umbelíferas, moráceas y rutáceas. En Europa, las más predominantes plantas de estas familias son especies de *Heracleum* (Umbeliferae); *Citrus bergamia* (Rutaceae); *Ficus canea* o higo común (Moraceae).

Los autores europeos han comprobado también el aumento de las fitodermatitis fototóxicas, por tanto es de conveniencia general para el dermatólogo no solamente reconocer los cuadros clínicos, sino también poseer conocimientos elementales de las esencialidades botánicas.

REFERENCIAS

- 1.- Mitchell J, Rook A. Botanical Dermatology. Plants and Plant Products Injurious to the skin. Vancouver: Greenglass Ltd. 1979; 26.
- 2.- Chan GFW, Prihoda M, Towers G H N, Mitchell J. C. Phototoxicity evoked by alpha-terthienyl. Contac Dermatitis. 1977; 3: 215.
- 3.- Towers G H N, Wat Chi-kit, Graham EA, C F Q, Bandoni R J, Mitchell J C, Chan J. Ultraviolet-Mediated Antibiotic activity of Species of Compositae Caused by Poliacetylenic Compounds. Lloydia 1977; 40:487.

**FITOFOTODERMATITIS,
ALGUNOS ASPECTOS FOTOBIOLOGICOS
DE LOS PSORALENES**

La frecuencia de dermatitis por plantas, en general, depende de la flora y el clima de la localidad, de la ocupación y el estilo de vida de los habitantes.

Muchas plantas producen efectos adversos en la piel, tales como irritación, reacciones alérgicas o fototoxicidad. Generalmente se enfatiza la dermatitis alérgica de contacto. Es necesario dar atención también a la fototoxicidad producida por plantas.

Los pacientes pueden estar expuestos no solamente a la planta fototóxica misma, sino también a los derivados de éstas que se encuentran en la industria, en los cosméticos, perfumes.

REACTIVIDAD DE LOS PSORALENES

Algunas plantas tienen acción fototóxica debido a su contenido en furocumarina. La fotosensibiliza-

ción de la piel por plantas relacionada con la presencia de furocumarinas fue descrita por primera vez por Kuske ¹ en 1938. Identificó furocumarinas naturales en plantas como fotosensibilizantes y aisló el bergapten (5-MOP) del aceite de bergamota. Este estudio es quizá la primera indicación de que las furocumarinas son agentes fotoactivos.

Los psoralenes son una clase natural de productos presentes en muchas plantas incluyendo perejil, chirivía, apio, cítricos. Estos psoralenes naturales, tales como 8-metoxipsoralen (8-MOP), 5-metoxipsoralen (5-MOP) y 4,5', 8-trimetilpsoralen (TMP) han sido identificados como fitoalexinas; son parte de la respuesta defensiva de las plantas contra los hongos y los insectos ². Los psoralenes se conocen como potentes fototóxicos en el hombre y los animales. Tabla 1.

TABLA No. 1
DISTRIBUCION DE ALGUNAS FUROCUMARINAS EN EL REINO VEGETAL

FUROCUMARINAS	FUENTE	FAMILIA
Psoralen (ficusin)	<i>Psoralea corylifolia</i>	Leguminosae
	<i>Coronilla glauca</i>	Leguminosae (Fabaceae)
	<i>Ficus carica</i>	Moraceae
	<i>Zanthoxylum flavum</i>	Rutaceae
	<i>Ruta graveolens</i>	Rutaceae
	<i>Angelica silvestris</i>	Umbelliferae
	<i>Angélica Keiskei</i>	Umbelliferae (Apiaceae)
	<i>Heracleum</i> sp.	Umbelliferae
5— Metoxipsoralen (5—MOP, Bergapten, Majudin, Heraclin)	<i>Ficus carica</i>	Moraceae
	<i>Fagara zanthoxyloides</i>	Rutaceae
	<i>Skiminia laureola</i>	Rutaceae
	<i>Citrus bergamia</i>	Rutaceae
	<i>Ruta graveolens</i>	Rutaceae
	<i>Citrus limonum</i>	Rutaceae
	<i>Citrus acida</i>	Rutaceae
	<i>Fagara schinifolia</i>	Rutaceae
	<i>Dictamnus albus</i>	Rutaceae
	<i>Ligusticum acutifolium</i>	Umbelliferae
	<i>Ligusticum acutilobum</i>	Umbelliferae (Apiaceae)
	<i>Ammi majus</i>	Umbelliferae
	<i>Ammis visnaga</i>	Umbelliferae
<i>Sesli indicum</i>	Umbelliferae	
<i>Pastinaca sativa</i>	Umbelliferae	
<i>Angelica archangelica</i>	Umbelliferae	

TABLA No. 1 (Cont.)
DISTRIBUCION DE ALGUNAS FUROCUMARINAS EN EL REINO VEGETAL

FUROCUMARINAS	FUENTE	FAMILIA
	<i>Pimpinella magna</i>	Umbelliferae
	<i>Pimpinella saxifraga</i>	Umbelliferae
	<i>Petroselinum sativum</i>	Umbelliferae
	<i>Angelica keiskei</i>	Umbelliferae
	<i>Heracleum</i> sp.	Umbelliferae
	<i>Apium graveolens</i>	Umbelliferae
	<i>Levisticum</i> sp.	Umbelliferae
8— Metoxipsoralen (8—MOP, Xantotoxin Metoxalen, Ammoidin)	<i>Ficus carica</i>	Moraceae
	<i>Ruta chalepensis</i>	Rutaceae
	<i>Ruta montana</i>	
	<i>Ruta graveolens</i>	
	<i>Fagara zanthoxyloides</i>	
	<i>Aegle marmelos</i>	
	<i>Luvanga scandens</i>	
	<i>Zanthoxylum flavum</i>	
	<i>Ammi majus</i>	Umbelliferae
	<i>Ammi visnaga</i>	Umbelliferae (Apiaceae)
	<i>Angelica archangelica</i>	
	<i>Angelica sylvestris</i>	
	<i>Pastinaca sativa</i>	
	<i>Prongos</i> sp.	
	<i>Heracleum</i> sp.	
Angelicina (isopsoralen)	<i>Psoralea corylifolia</i>	Leguminosae
	<i>Ruta graveolens</i>	Rutaceae
	<i>Angelica glabra</i>	Umbelliferae
	<i>Bupleurum falcatum</i>	Umbelliferae (Apiaceae)
	<i>Angelica archangelica</i>	Umbelliferae
	<i>Angelica keiskei</i>	
	<i>Heracleum</i> sp.	
Bergaptol Xantotoxol	<i>Citrus aurantifolia</i>	Rutaceae
	<i>Angelica archangelica</i>	Umbelliferae (Apiaceae)

Tomado de :BENEZRA C., et al, Plant Contact Dermatitis. B.C. Decker INC. Toronto.
Philadelphia. The C.V. Mosby Company, Saint Louis. Toronto. London, 1985, pp 11.
Basado en MA Pathak Trabajo citado por Benezra.

En 1957 se estableció que los psoralenes no son agentes fotodinámicos puesto que sus acciones no requieren oxígeno molecular. En ese mismo tiempo se mostró que los psoralenes son activados por rayos ultravioleta A (UV-A).

La exposición de los humanos a los psoralenes se torna cada vez más frecuente. Hemos dicho que tal exposición se realiza tópicamente por contacto con frutas y vegetales que contienen psoralenes o por cosméticos^{3,4} y oralmente por frutas y vegetales

de nuestra dieta. Ivie ⁵ ha estimado que 100 gramos de chirivía podría exponer a un individuo a 4-5mg de psoralenes totales. No son todavía totalmente comprendidas las consecuencias de exposiciones repetidas a este nivel. El uso de formulaciones médicas conteniendo psoralenes, particularmente en fotoquimioterapia, es también una fuente importante de exposición por vía oral a los psoralenes. Sabemos que la fotoquimioterapia con 8-MOP y UV-A se está convirtiendo rápidamente en un tratamiento bien establecido para varias enfermedades de la piel, tales como vitíligo, ⁶ micosis fungoides, ⁷ Psoriasis ⁸ y otras.

Las furocumarinas son compuestos heterocíclicos aromáticos derivados de la condensación de un anillo furano con el anillo cumarínico. Aunque esta fusión puede ocurrir en varias direcciones (por ejemplo en 12 formas lineales y no lineales o angulares), solamente dos formas de fusión de furano y cumarina se observan generalmente: 1) Una estructura lineal, tricíclica que recuerda

al psoralen, y 2) una estructura no lineal, angular llamada angeücina o isopsoralen Figura 1.

DERMATITIS FOTOTOXICA

La fitofotodermatitis se observa frecuentemente en la población, especialmente campesina (recolectores de cosechas, trabajadores en lecherías), expendedores de alimentos, cocineros, empacadores de conservas, trabajadores en bares; en general en trabajadores expuestos al contacto con plantas que trituradas producen un líquido rico en psoralen que se extiende en la piel en la que puede producir fotosensibilidad.

Todas las plantas que causan fitofotodermatitis contienen furocumarinas relacionadas. No es sorprendente que plantas estrechamente vinculadas contengan sustancias químicamente relacionadas, pues las transformaciones metabólicas están determinadas genéticamente tanto en los animales como en las plantas.

ESTRUCTURA MOLECULAR DE

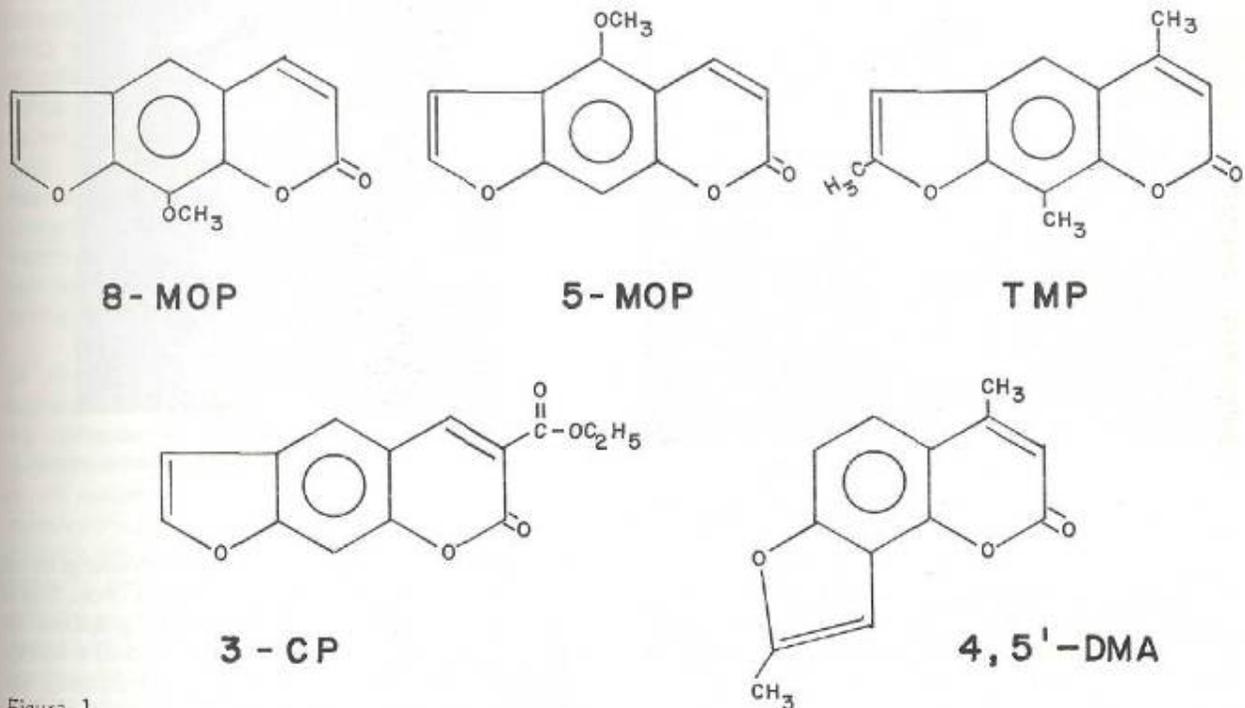


Figura 1

Plantas que comúnmente causan fitofotodermatitis en Centro América:

Familia Umbelíferas (*Anectum graveolens*, *Apium graveolens dulce*)

Familia Rutáceas (*Citnis limón*, *Citrus aurantiifolia*)

Familia Compuestas (*Anthemis cotilla*, *Achillea mülefolium*. Altamisa en Centro América)

Familia Moráceas (*Ficus carica*)

Las plantas fototóxicas incluyen:

Apiaceae (Umbeliferae) (*Pastinaca sativa* L, *Angélica archangelica* L, *Petroselinum sativum* Hoffm.), Rutaceae (*Ruta graveolens* L. o ruda común; *Dictamnus albus* L. o fraxinella, *Citrus bergamia* Risso et Poit. o bergamota). La tabla 1 muestra la distribución de algunas furocumarinas en plantas.

Hay tres presentaciones clínicas de dermatitis fototóxicas: Reacción fototóxica aguda con eritema y ampollas de diversa intensidad, dermatitis eritematoampollar (la dermatitis ampollar striata et pratensis de Oppenheim), la forma pigmentada como en la dermatitis berloque. Figuras 2,3,4.



Figura 2. Reacción fototóxica aguda en un campesino que acarreó pasto fresco, desnudo hasta la cintura, expuesto a sol. Hay un límite preciso de la dermatitis en los brazos.

La dermatitis ampollar striata et pratensis ocurre cuando la piel está mojada o húmeda y hay exposición al sol. Si estas condiciones están dadas, la erupción puede ocurrir en pocas horas, a lo sumo 48 horas después del contacto. Las lesiones vesicu-

lares o ampollares reproducen las nervaduras de las hojas en la piel dando la impresión, a veces, que el paciente ha sido marcado. La erupción aparece en el sitio del contacto, dura de 8 a 10 días e involuciona dejando una pigmentación que desaparece lentamente. Esta erupción se caracteriza porque no es



Figura 3. Dermatitis de la pradera (o de Oppenheim), Grandes ampollas y flictenas semejando una quemadura.



Figura 4. Dermatitis fototóxica vesicular, lineal por *Ficus carica*. Al evolucionar puede dejar secuela pigmentaria.



Figura 5 A. Intensa pigmentación consecutiva a reacción fototóxica en una pe/adora de cítricos.

selectiva, es decir, que todos los sujetos en contacto con la planta son afectados; no es reproducible experimentalmente, aún utilizando la planta responsable, pues no se pueden reproducir experimentalmente las condiciones apropiadas del ambiente; finalmente la frecuencia de las erupciones varía de año a año por razones desconocidas.

La dermatitis berloque pigmentada, la más discreta de todas las erupciones fototóxicas se presenta como una pigmentación característica y en reacción retardada, es decir que el paciente casi nunca recuerda las condiciones en que se produjo. La erupción es consecutiva al contacto con cosméticos (lociones, aguas de tocador, lociones para después del rasurado) fabricados con perfumes que contienen furocumarinas. La pigmentación usualmente dura mucho tiempo. Es difícil, sino imposible la reproducción experimental de estas condiciones, Figura 5.

Es excepcional encontrar lesiones fotoalérgicas eczematosas resultantes del contacto con plantas o sus derivados industriales. La fotoalergia es una reacción inmunológica que es producida solamente en un paciente previamente sensibilizado. La dermatitis fotoalérgica puede volverse crónica y liquenificada. No hace mucho tiempo la fotoalergia por contacto con el almizcle (Musk Ambrette) de las lociones para después del rasurado ha sido descrita por Kroon,⁹ Figura 6, así como Kaidbey et al¹⁰ han descrito dermatitis por contacto al 6-metilcumarin contenido en cremas protectoras para el sol. Puede



Figura 5 B. Dermatitis berloque por agua de tocador.

ocurrir también fotodermatitis por "proximidad", por ejemplo el caso de la madre que usaba psoralen tópico para tratar su vitiligo y "contaminó" a su niño al tomarlo en brazos por el contacto del niño con el psoralen que la madre usaba en su piel. El niño desarrolló una dermatitis fototóxica "por contacto indirecto", "dermatitis connubial". Figuras 7,8.

Las furocumarinas fototóxicas son liberadas lentamente en la fase lipofílica de las Rutaceas y lentamente también se liberan de los perfumes, de tal manera que la reacción inflamatoria eritematosa aguda no es notoria inmediatamente en la dermatitis berloque. En lugar de esto la pigmentación post-inflamatoria es muy aparente y persiste por meses.

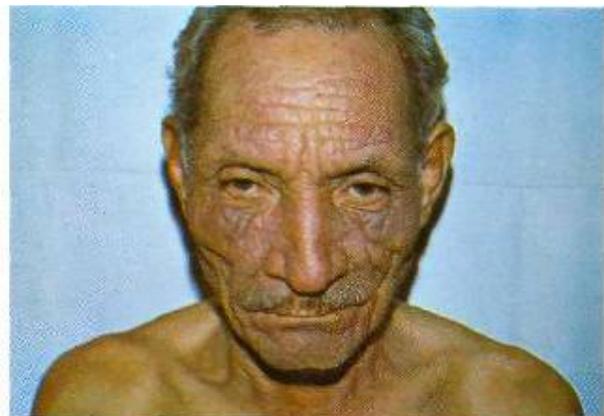


Figura 6. Dermatitis fotoalérgica eczematosa por "Musk Ambrette" en loción para después del rasurado.

FOTODERMATITIS
POR
"PROXIMIDAD"
O
"DERMATITIS CONNUBIAL"



Figura 7. Fotodermatitis por "proximidad" en una niña que se fotosensibilizó con psoralen que se aplicaba su madre. Se ven trayectos pigmentados en la cara.



Figura 8.- Fotodermatitis por proximidad o dermatitis conubial.

Hasta hoy no se ha determinado con certeza si la diferente anatomía de la planta o un grado variable de solubilidad de las furocumarinas en la planta es la responsable de la morfología dermatológica que presenta la dermatosis. Así en lo que respecta a la anatomía de la planta, las furocumarinas en los canales de resina como en las Umbelíferas o en las células oleosas como en las Rutáceas serían las responsables. En las Umbelíferas es posible que la fase hidrofílica en que se encuentran las furocumarinas, promueva una penetración rápida a través de la piel, produciendo una reacción ampollar aguda con destrucción celular, principalmente de los queratinocitos.

En Colombia Londoño y Rueda (1968) describieron una fotodermatitis en mujeres embarazadas por la aplicación en el abdomen de una infusión de hojas de higuera, con lo que pretenden acelerar el parto.

Nosotros hemos observado asimismo una fotodermatitis de contacto en el abdomen de mujeres, algunos días después del parto, de forma circular, eritematovesicular y ampollar en una placa centrada por el ombligo, de diversos diámetros y debida a la aplicación de "emplastos" hechos con maceraciones de hojas de ruda, de eneldo y de higuera con harina y a veces mezclado ésto con huevo, diz que para acelerar la expulsión de la placenta. A veces se bañan con infusiones de hojas de *Ficus carica*, especialmente los miembros inferiores. Figura 9.

Como pocos días después del parto estas mujeres campesinas se exponen a la luz, lavando ropa en los ríos, se tiene los elementos de una reacción fototóxica producida por la exposición a las plantas y a la luz.

La ingestión de determinadas plantas que contienen furocumarinas puede producir también fotosensibilidad. Se conocen casos de fotodermatitis, en forma epidémica, en Polonia y en China en 1948 y en 1957 respectivamente después de la ingestión de *Atriplex*, *Chenopodium* de las Quenopodiáceas y *Amaranthus* de la familia Amarantáceas.

El *atriplex* tiene el sabor de la espinaca y se considera una especie de espinaca salvaje. El nombre científico es *Atriplex serrata* Huds. La sintomatología general que acompaña a la fotodermatitis es



Figura 9. Fotodermatitis de pies por infusión de hojas de *Ficus carica* con la que se bañó los miembros inferiores. Los sitios no afectados -en disposición lineal- corresponden a las bandas de las sandalias, cruzadas sobre el dorso de los pies de la paciente y la protegieron del sol.

severa. Plantas relacionadas del género *Atriplex* y del *Amaranthus mangostanus* L. Pueden producir este cuadro clínico que se ha llamado Atriplicismo pues las Amarantáceas son también una familia de plantas dicotiledóneas, cuyo tipo es el Amaranto (del griego Amarantos, que no se marchita). Tiene flores aterciopeladas en forma de cresta. El Amaranto era el símbolo de la inmortalidad.

El consumo de estas plantas en época de hambre ha producido el cuadro el único.

El Hypericismo es producido por la ingestión del *Hypericum crispum* o *Hypericum perforatum* L. Se observa en vacas y caballos, al comer las plantas y absorber el pigmento que contienen.

Lo causa un colorante llamado hipericina que también se deriva de la heliantrona. Es la 4,5,7,4,5 Hexaori-2,2' dimetilheliantrona. En el Oeste de los Estados Unidos de Norte América y en Australia ha habido intensa mortalidad después de la ingestión de pétalos que contienen una gran cantidad de furocumarina. Las flores frescas en aceite de oliva se han usado en medicina herbaria.

En Estados Unidos de Norte América se designa comúnmente el *Hypericum perforatum* con el nombre de "Klamath Weed" o sea hierba de Klamath, (este fue uno de los indios que vivió en la

reserva del lago Klamath, California) que produce el fotosensibilizante hipericum. La familia dicotiledóneas, a que pertenece el hipérico y la toda-buena, corresponde a las Hipericaceas, incluidas en las Gutíferas.

La dermatitis de contacto por polen de las Compuetas, vehiculizado por el aire, clínicamente recuerda la fotodermatitis liquenificada. Pero en estos casos, contrario a la fotodermatitis, el triángulo posterior a los lóbulos auriculares está comprometido indicando que un alérgeno en el aire es la causa de la dermatitis. En los niños la localización en las manos y la cara es frecuente, ya que ellos juegan con frutas. *¹ En los niños que suben por los árboles, la dermatitis preferentemente se localiza en las partes distales de los miembros superiores e inferiores. Berlín¹² ha informado casos de dermatitis vesiculoampollares, pigmentadas en niños de seis a 12 años, todos varones que escalaron un árbol de higo. A veces una localización aparentemente atípica puede ser explicada por una actitud o gesto del niño. Así en un caso informado por Scarzella *³ en un niño de cinco años de edad la dermatitis se localizó en las rodillas debido a que el niño se había desplazado de rodillas entre las plantas responsables. Figura 10.



Figura 10. Dermatitis fototóxica en mano y rodilla en un niño que escaló una higuera.

ESTADOS FOTOREACTIVOS DE LAS FUROCUMARINAS

La fotoreactividad de los psoralenes con respecto a la cicloadición al DNA está determinada por tres factores principales: Kinético, electrónico y estérico.

El diagrama del nivel de energía de Jablonski para psoralen es ilustrativo Figura 11. La fotoreactividad intrínseca de los psoralenes está determinada por la estructura electrónica de los estados excitados más bajos (S^1 y T^1). La estructura electrónica de los estados excitados "singlet" evoluciona del espectro electrónico de los psoralenes por la absorción de las ondas de luz apropiadas. Las cumarinas sirven como un modelo útil para la descripción del espectro electrónico de los psoralenes debido a la estrecha semejanza entre el espectro de absorción de los psoralenes y las cumarinas¹⁴

Las bandas UV-A de cumarina y psoralen surgen de su partícula pirona¹⁵ " El espectro de absorción de psoralen puede asimismo ser correlacionado con el de ácido o-cumárico que retiene la partícula pirona. El ácido o-cumárico absorbe entre 275 y 376 nm, similar al psoralen, pero estas dos bandas se colapsan en un máximo de absorción a 318nm.¹⁶

Hay semejanza entre el espectro de absorción del psoralen y la cumarina.

Las propiedades fotoquímicas de las cumarinas se pueden resumir por un esquema que indica las vías por las cuales una molécula de furocumarina excitada por absorción de un fotón en la región UV—A, puede disipar la energía absorbida.

Emisión de fluorescencia y fosforescencia
Dimerización
Fotounión con el mononucleótido flavin
Furocumarina Fotounión con bases pirimidínicas de DNA
Fotounión con bases pirimidínicas de RNA
Fotounión con proteínas
Transferencia de energía produciendo oxígeno "singlet".

En condiciones adecuadas todos estos eventos pueden ocurrir al mismo tiempo. Desde un punto de vista teórico, todas las reacciones fotoquímicas y transferencias de energía pueden ser importantes para la inducción de efectos fotobiológicos.

TRANSICIONES DEL ESTADO DE EXCITACION

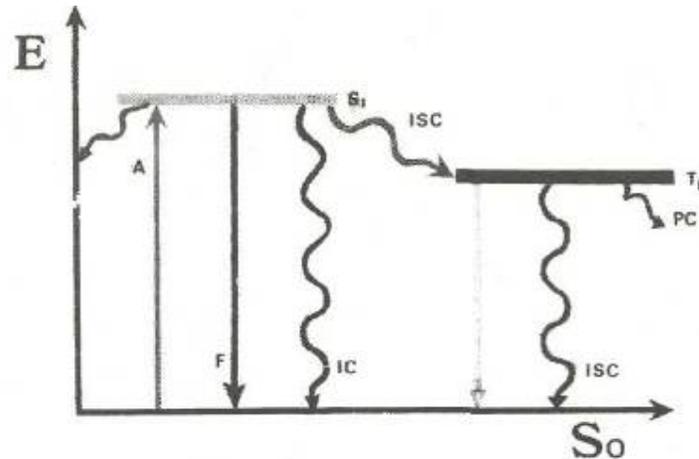


DIAGRAMA DEL NIVEL DE ENERGIA MOSTRANDO 8

S_0 = Estado Básico
 S_1 = "SINGLETE" estado de mas baja excitación
 T_1 = Estados Triplete de una molecula y los procesos que los interconvierten.
 E = Energía
 A = Absorción

F = Fluorescencia
 IC = Conversión Interna
 P = Fosforescencia
 ISC = Intersistema de Cruce
 PC = Fotoquímica

Figura 11

En base al análisis espectroscopias y función-onda de los estados excitados de los psoralenes, se puede predecir que la fotocicloaddición a la unión doble 3,4-tendiendo a la formación de "mono-adduct" procede de ambos estados excitados, el "singlet" y el "triplet", siendo el "triplet", siendo el "triplet" la ruta preferente, especialmente en las reacciones entre psoralenes y nucleósidos y nucleótidos en solución. La fotocicloaddición a la unión doble 4', 5' parece proceder del "singlet" exclusivamente. Se puede decir también que la segunda fotocicloaddición del 3,4- o el 4', 5'- "mono-adduct" permite que los "diáadducts" en unión cruzada tomen la ruta "singlet" ¹⁷ Figuras 12 y 13.

Los derivados furocumarínicos 8-TMP se han utilizado en la fotoquimioterapia del vitíligo, la psoriasis y otras enfermedades hiperproliferativas de la

piel. Más recientemente 5-MOP usado ampliamente en preparaciones cosméticas como bronceador, ha sido investigado por su potencial terapéutico.

MECANISMO DE FOTOSENSIBILIZACION POR FUROCUMARINAS

Los mecanismos generales por los cuales los colorantes sintéticos y pigmentos naturales fotosensibilizan sistemas químicos son bien conocidos. La absorción de luz por una molécula sensibilizante promueve un estado excitado, de corta vida que se relaja al estado excitado S_1 en 10^{-11} segundos. Un estado S_1 típico libera su exceso de energía por vibraciones o por fluorescencia en 10^{-8} segundos. Un proceso alternativo, en prácticamente todos los fotosensibilizantes, incluyendo furocuma-

ANÁLISIS ESPECTROSCÓPICO FUNCIÓN-ONDA

P. EXCITADOS → FOTOCICLOADICIÓN

*Figuran*

PROCEDE DE "SINGLET" Y "TRIPLET" EXCITADO

riñas, es la formación del estado metaestable T^1 por cruce intersistema desde S_1 .

Las furocumarinas fotosensibilizan biomoléculas a 320-340 nm de UV por la vía de los tipo I (sustrato-sensibilizante) y tipo II (sensibilizante-oxígeno). Las reacciones tipo I con DNA son mediadas por complejos en estado básico. "Monoadducts" covalentes de las furocumarinas con pirimidinas se forman en el primer paso fotoquímico. Una fracción de los "monoadducts" de las furocumarinas difuncionales son convertidas a uniones cruzadas entre las cadenas en el segundo paso fotoquímico, controlado esto por el tipo de "monoadducts", sitio y distribución espectral de la radiación.

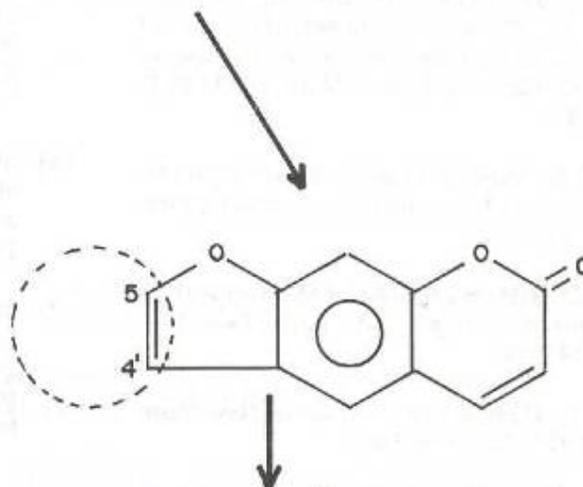
Ciertas furocumarinas generan oxígeno molecular "singlet" por transferencia de energía desde el estado "triplet" de la furocumarina. La inactivación fotosensibilizada de enzimas involucra un

mecanismo tipo II mediado por oxígeno "singlet". El oxígeno "singlet" reacciona con 8-MOP para formar productos de larga vida que han sido implicados en la formación de fotoconjugados covalentes con albúmina sérica y otras proteínas y peroxidación de lípidos no saturados.

La información disponible acerca de la inactivación de microorganismos por furocumarinas fotosensibilizadas indica que los "monoadducts" de DNA son removidos por un proceso de excisión-reparación eficiente, y uniones cruzadas de DNA son removidos por un proceso sujeto a error más complejo. Ambos procesos están bajo control genético. La sensibilidad significativamente alta de microorganismos a furocumarinas difuncionales ha sido identificada con la formación de uniones cruzadas. Los "monoadducts" y las uniones cruzadas inducen mutaciones en los microorganismos, con una gran dependencia de la estructura específica de la furocumarina, de la cadena y el tipo de mutación.

PATRON DE FRAGMENTACION POR ANALISIS DE FUNCION-ONDA

P. EXCITADOS → **FOTOCICLOADICION**



**PROCEDERIA DE "SINGLET"
EXCLUSIVAMENTE**

Se sabe también que los psoraíenes estimulan la melanogénesis. Este fenómeno involucra: fotoconjugación de los psoraíenes al DNA en los melanocitos; mitosis y subsecuente proliferación de melanocitos; aumento en la formación y melanización de los melanosomas; aumento en el transporte de los melanosomas a los queratinocitos; y activación y síntesis aumentada de tirosinasa mediada por la estimulación de la actividad del AMP cíclico.

REFERENCIAS

- 1) KUSKE H. Experimentéís Untersuchungerzur Photosensiliaierung der Haut durch pflanzliche Wirkstoffe. Lichtsensibilisierung durch Furocoumarine ais Ursache vershiedener phyto-gener Dermatosen. Arch Dermatol Syph. 1938, 178:112-123.
- 2) BERENBAUM M, FEENY P. Toxicity of an gular furanocoumarins to smallow tail butterflies: Escalation jn a coevolutionary arms reace? Science. 1981,212:927-929.
- 3) MARZULLI F. MAIBACH H. Perfume phototoxicity. J. Soc Cosmet Chem. 1970, 21-695-715.
- 4) ASHWOOD-SMITH MU, POULTON GA, BARKER M, et al. 5-Methoxypsoralen, an ingredient jn several suntan preparations has lethal, mutagenic and clastogenic properties. Nature. 1980; 285:407-409.
- 5) IVIE GW, HOLT DL, IVEY MC. Natural toxicant sin human foods: Psoralen in raw and cooked parsnip root, Science. 1981; 213:909-910.

- 6) FITZPATRICK TB, PATHAK MA. Histórica! aspects of methoxsalen and other furocoumarins. *J. Invest Dermatol.* 1959, 32:229-231.
- 7) GILCHREST BA, PARRISH JA, TAÑENBAUM L, et al. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cáncer.* 1976; 38:683-689.
- 8) PARRISH JA, FITZPATRICK TB, TANENBAUM L, et al: Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med.* 1974; 291: 1207-1211.
- 9) KROON S. Musk Ambrette, a new cosmetic sensitizer and photosensitizer. *Contact Derm.* 1979;5:337-338.
- 10) KAIDBEY KH, KLIGMAN AM. Phototoxicity to a sunscreen ingredient *Arch Dermatol.* 1978:114:547.
- 11) ORRIS L Cashew nut dermatitis. *New York J Med.* 1958:58:2799-2800
- 12) BERLÍN C. Feigenbaumdermatitis. *Derm Wschr.* 1930:90:733-736.
- 13) SCARZELLA MH. A case of CD due to *Leucanthemum vulgare*. *Minerva Ped* 1948; 10:34.
- 14) MOORE TA, HARTEN ML, SONG P-S. Ultraviolet spectra of coumarins and psoralens. *J Mol Spectrosc.* 1971; 40-114-157.
- 15) OU CN, TSAI CK, SONG P-S. Excited states of skin-sensitizing psoralens and their reactions with nucleic acids. In *Research in Photobiology* (Casteilani A, ed). New York: Plenum Press. 1977; pp 257-265.
- 16) SONG P-S, SHIM SC, MANTULIN WW. The electronic spectra of psoralens in their ground and triplet excited states. *Bull Chem Soc Jpn.* 1981:54:315-316.
- 17) SONG P-S, CHIN CA, YAMAZAKI I, et al. Electronic structure and photoreactivity of the triplet states of skin-sensitizing psoralens. *Int J. Quantum Chem, Quantum Biol Symp* No. 1975:2:1-8.

**PLANTAS QUE PRODUCEN FOTOTOXIDAD
MÁS COMUNMENTE ENTRE NOSOTROS
(ELEMENTOS DE DERMATOLOGÍA BOTÁNICA)**

A.- REACCIONES PREDOMINANTEMENTE AMPOLLARES

Las Umbelíferas producen predominantemente reacciones bu losas del tipo de las fotodermatitis bulosa estriata de Oppenheim. Esta familia incluye, ya lo hemos dicho, el apio (*Apium graveo lens*) con infestación fungosa por *Sclerotinia sclerotiorum* y la chirivía (*Pastinaca sativa*). Designándolas "ampollas pruriginosas" Oppenheim en 1932 describió esa dermatitis muy peculiar que se observa en individuos expuestos al sol en el campo sobre todo en praderas asoleadas, que se dispone en forma estriada. El autor pensó que un insecto parásito de las plantas que entraba en contacto con la piel era la causa de la erupción; también pensó que alternativamente la clorofila en ciertas plantas era el fotosensibilizador; fue hasta más tarde que se mostró que los psoralenes en las plantas son las moléculas fotosensibilizantes.

Parece que aumenta la frecuencia de las reacciones ampollares. En general las reacciones debidas a plantas que contienen furocumarinas han aumentado. Las razones para eso podrían ser:

- 1.- El aumento en los jardines de plantas decorativas que contienen furocumarinas. Así vemos por ejemplo en Europa el *Heracleum mantegazzianum* "parsnip tree or Giant Hogwood tree"; planta bienal o perenne, nativa del cáucaso (su nombre "heracleum" viene de Hércules debido a su fortaleza, la anchura de sus estambres y el tamaño de sus hojas). Esta planta se considera la más fina de su género y ahora está muy naturalizada en Europa. El//, *laciniatum* auct. Hormen;//. *villosum* (Spreng) Fisch, es una planta ornamental naturaleza en Europa, también nativa del cáucaso y de Crimea.
- 2.- Aumento del uso de plantas como alimentos y la industrialización de las mismas. La chirivía se cultiva cada vez más como un vegetal comestible; sería cultivado como un vegetal alternativo (frijolito verde), planta nativa de Europa, *Pastinaca sativa* L. (pastus—alimento, sativa—cultivada). En el Líbano se prepara con esta planta una ensalada llamada "Tabuli". Es una Apiaceae de flores amarillas. Hay varias especies, especialmente la sub-especie *sativa* que tiene muchas variedades y formas. Pero también está la sub-especie *silvestris*, la sub-especie *divaricata* y la *urens*.

Aunque la dermatitis debida a la zanahoria es de naturaleza irritativa. se acepta que también es de naturaleza fototóxica. *Daucus carota* L ssp. *sativus* (Hoffm) Hayek. La dermatitis se observa más frecuentemente en las personas que manipulan las zanahorias. El agente productor de la reacción fototóxica es probablemente un derivado psoralénico.

Bien sabido es que la ruda común (*Ruta graveolens*) es utilizada entre nosotros como especia y, en infusión para baños de nuestras mujeres campesinas con el propósito de aligerar el parto. También se usa para este mismo propósito ingiriendo la infusión.

El *Apium graveolens*, nombre común apio, es muy usado entre nosotros como alimento. Y que decir de la especie botánica *Citrus aurantifolia* que es la lima, *Citrus limón* que es el limón. Se conoce la acción fototóxica del higo (*Ficus carica*), también empleado por nuestras parturientas en similares condiciones a la ruda, y otro tanto ocurre con el eneldo. En efecto, como consignamos antes, Londoño y Rueda, y nosotros por separado hemos descrito una dermatitis fototóxica por el uso de la infusión de hojas de higo. A este respecto es útil consignar que Behcet en 1933 informó una dermatitis inducida ya sea por la savia o por la decocción de las hojas del higo en pacientes expuestos al sol posteriormente,

HIGO

Los primeros autores que informaron fotodermatitis de contacto con los higos frescos o con el follaje fueron Kuske en 1938 y 1940 y Rosseti en 1947.

Se estima que los casos de dermatitis bulosas informados por Paionne en 1938 fueron muy probablemente inducidos por la luz. Furtado en 1951 observó fotodermatitis de las manos y los brazos seguida de una hiperpigmentación estriada después del uso de un extracto de hojas de higo como shampoo. (Todos citados por Mitchell y Rook).¹

Se han descrito unas 800 especies distribuidas en todo el mundo sobre todo en las regiones cálidas. Cuando no se califica la palabra higo, se refiere al *Ficus carica* que ha sido cultivado por milenios y

ha sido ampliamente extendida en regiones distantes de su origen que probablemente fue en lo que es hoy Siria, como centro de esa región, donde el higo crece en formasilvestre. Sin embargo el higo es cultivado en todas partes donde el clima se presta para ello y puede sobrevivir en condiciones adversas aunque no prospere. Algunas especies de ficus pueden usarse como plantas ornamentales por ejemplo el palo de hule (*Ficus elástica* var. *decora*). El *Ficus asperifolia* (árbol de lija), sus hojas son usadas como abrasivos por los carpinteros en el África y también se usa para limpiar zapatos, no se ha informado su poder fotosensibilizante.

Entre nosotros existe el *Ficus carica* que crece en los jardines y las familias de origen árabe no sólo comen sus frutos sino que utilizan sus hojas para envolver alimentos en forma peculiar conforme sus costumbres ancestrales; en varios países de América Latina crecen en huertos de árboles frutales y se procesan sus frutos cristalizándolos más que utilizándolos en forma natural.

Las personas entran en contacto íntimo con el *Ficus carica* como cultivadores del mismo, recolectadores, empacadores o consumidores. En otra parte de esta obra, consignamos el uso de *Ficus carica* en infusión, provocando muy especiales dermatitis fototóxicas. Figura 14.



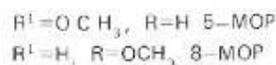
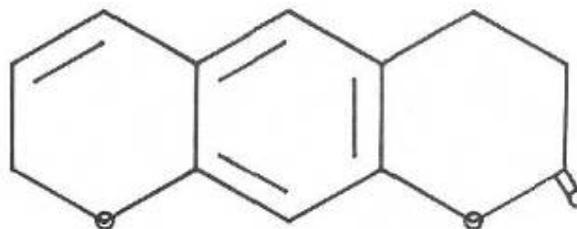
Figura 14. Hojas de higo. (*Ficus carica*)

El latex del *Ficus carica* contiene una enzima proteolítica que es irritante. El látex libera ficu-

sin que es un psoralen, y 8-metoxipsoralen.² Este látex es exudado por la planta al cortar las ramas, las hojas, la piel del fruto; es gomoso y tiene compuestos capaces de coagular la leche de vaca. La polinización del higo es cleistogámica, es decir oculta. Penetra un pequeño díptero que es la avispa del higo *Blastophaga* sp., para alimentarse con el néctar y granos de polen; esto lo hace a través de un orificio en el ápice del "fruto" llamado peristoma. El fruto es un receptáculo con muchas semillas pequeñas en el interior ("achene"). Lo que se come en un higo es por tanto una inflorescencia, llamada sicono que posteriormente se transforma en una infrutescencia.

El jugo de la piel del sicono y de las hojas fue fotosensibilizante en todos los test practicados por Kitcheratz en 1934 y 1936.^{3,4} En Turquía el 10o/o de los recolectores de higo sufren de dermatitis de contacto y tanto ahí como en Israel se han informado muy frecuentes fotodermatitiis (Behcet⁵).

Más recientemente Ippen⁶ se ha ocupado de la fototoxicidad del higo.



REFERENCIAS

1. Mitchell J Rook A. Botanical Dermatology. Plant and Plants producís injunous to the skin. Vancouver: Greengrass, 1974;477.
2. Pathak M A, Daniels F J, Fitzpatrick T B. The presently known distribution of furcoumarins in plants. J Invest Derm 1962; 39:225.
3. Kitcheratz M. Etiology et pathogénie de la dermatite des figues. Bull Soc Fr Derm Syph 1934;41: 1751-1759.

4. Kitchevaz M. Nouvelles recherches sur la photosensibilisation de la peau. Bull Soc Fr Derm Syph 1936; 43: 581-588.
5. Behcet H, Ottenstein B, Lion K, Dessauer F. Les deratites des figues. Ann Derm Syph 1939; 10:125-138.
6. Ippen H. Phototoxishe Reaktionen auf Feigen. Hautarzt 1983; 33: 337-339.

PLANTA GAS

Puede pasar desapercibido el peligro de la Planta Gas o Mata Quemante (*Dictamnus albus*) cuyo vapor es inflamable en noches calientes. De esta planta se extrae un líquido con fragancia, por destilación y es usado en perfumería. Es una rutácea muy fototóxica cuya raíz contiene una resina y un alcaloide usado antiguamente como diaforético.

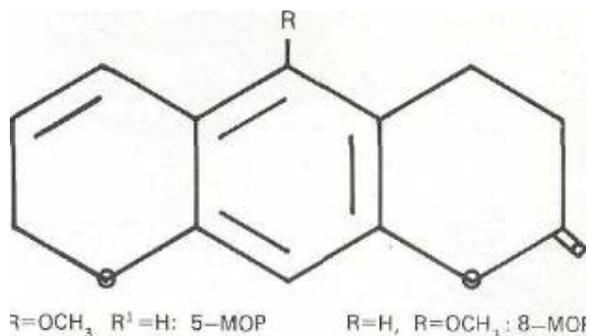
El *Dictamnus albus* L. es la famosa "planta quemante" de la biblia. Dictamnus viene del monte Dicte en la isla griega de Creta. Los nombres vernáculos son en inglés "gas plant", "burning bush", fraxinella etc; en francés "díctame blanc", "díctame commun";, "díctame desboutiques" y en alemán "weisser diptam", La planta quemante ofraxinella puede producir dermatitis tipo berloque pero también dermatitis tipo pratensis (ampollar).

La planta es cultivada como un arbusto o seto. Excreta un aceite volátil e inflamable. El papel de la luz solar en la provocación de la dermatitis la han definido Cummer y Dexter y luego Somner y Jilson.

Es originaria del sur de Europa y norte de China, tiene un intenso olor a limón y a canela y produce un destello de luz en las tardes de veranos sofocantes si se deja una colilla o un fósforo prendidos en áreas donde hay flores de la planta.

La propiedad fotosensibilizante de varias plantas es ignorada aún; la tarea de identificarlas y estudiarlas es imperativa en nuestro medio; esa labor corresponde a los botánicos y a los dermatólogos, y a otros científicos que determinen la relación entre la estructura y la actividad de los componentes de

las plantas. Por ejemplo, es posible que en Centro América exista una situación similar a la que ocurre en las islas de Hawai. En aquel archipiélago la *Pelea anisata* que se utiliza en los collares de flores ("mokihana") típicos de esa región, produce fitofotodermatitis.



REFERENCIAS

1. Cummer C L, Dexter R. Dermatitis caused by *Dictamnus albus* (gas plant), An example of photosensitization. JAMA 1937; 109:495-497.
2. Somner R G, Jilson OF. Phitophotodermatitis, Gas Plant and the wild parsnip. New Eng J Med. 1976; 276: 1484.

APIO

El caso de un recolector de apio observado por Legrain y Barthe¹ en 1926 que desarrolló una dermatitis papúlovesicular, pruriginosa en las manos y la cara, fue seguido de los informes de Henry² en 1933 de una dermatitis en 22 trabajadores empacadores de apio.

Gelfand³ y otros han implicado al aceite de apio como agente causal habiendo Gelfand obtenido "patch test" positivo a dicho aceite. Sin embargo fue Klaber⁴ quien sospechó el papel de la luz solar en estas dermatitis observadas en quienes manipulan apio.

Se debe a Musajo et al⁵ el aislamiento de 5-metoxipsoralen de *A. graveolens* var. dulce. Importante es el aporte de Birmingham et al⁶ al confirmar en Michigan la opinión de los propios trabajadores del campo, esto es que la fotodermatitis es producida por el apio de raíz rosada, o sea el apio infestado

con el hongo *Sclerotinia sclerotiorum*. En efecto el apio infestado contiene una furanocoumarina fotoreactiva. Scheel et al⁶ aislaron 8-metoxipsoralen y 4,5', 8-trimetilpsoralen del apio infestado con dicho hongo. Figura 1 5.



Figura 15. *Apium graveolens*.

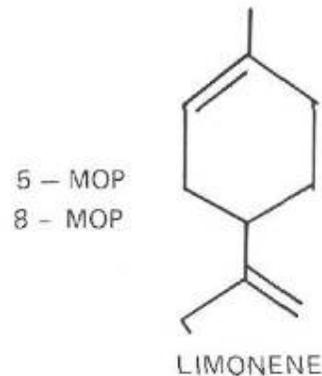
Los aportes siguientes son igualmente decisivos en el conocimiento de este importante aspecto de las fitodermatitis:

- a.- Peroné et al obtuvieron foto-patch tests negativos utilizando apio no infectado y obtuvieron reacciones positivas con apio infectado.
- b.- El apio verde Pasca! normal contiene 5-metoxipsoralen y el apio infestado contiene los potentes agentes fotosensibilizantes, 8-metoxipsoralen y 4,5', 8-trimetilpsoralen (Pathak, 1974),
- c.- Según Nielsen⁸ el *A. graveolens* produce 5-metoxipsoralen y también 4,5',8-trimetilpsoralen.
- d.- Wiswell et al⁹ mostraron que los trabajadores de piel oscura no padecen la fitodermatitis, contrario a un tercio de los blancos que sí fueron afectados, en el ambiente en que realizó la observación.

La fototoxicidad del apio infestado por el hongo aparece pues como la causa principal de la derma-

titis por apio pero probablemente exista una dermatitis alérgica de contacto también.

Una idea de la importancia que entre nosotros puede tener esta afección, es proporcionada por la cifra de 100/o de personas afectadas de entre un grupo de 182 trabajadores rurales, producida por apio y por el perejil (*Petroselinum*) informada por Luppi y Buchi¹⁰



REFERENCIAS

1. Legraine M M, Barthe R. Dermatitis professionnelle des mains et des avant bras chez un ramasseur de celeris. Bull Soc-Franc Dermat et Syph. 1926; 33:662.
2. Henry S A. Celery itch. Dermatitis due to celery in vegetable canning. Br J Dermatol. 1933;45: 301.
3. Gelfand H H. Hipersensitiviness to celery. J Allergy. 1936; 7: 59.
4. Klaber R. Phitophotodermatitis. Br J Dermatol. 1942; 54:193.
5. Musajo L, Caporale G, Rodighiero G. Gazz Chim Ital. 1954; 84: 870.
6. Birminham D J, Key M M, Tibien G E. Photo-toxic bullae among celery harvesters. Arch Dermatol. 1961; 83: 73-87.
7. Scheel L D, Peroné B V, Larkin R L et ai, Biochemistry. 1963;2: 1127.

8. Nielsen BE. Coumarins of Umbelliferous Plants. Copenhagen. The Royal Danish School of Pharmacy. 1970.
9. Wjsweli J G, Irwin J W, Cuba E F et al. Contact dermatitis of celery workers. J Ailergy. 1984; 19:396.
10. Luppi A, Bucci G. Epidemiologica research on the morbidity in a rural district. Note Ili, a professional dermatosis in horticulture from celery and parsley. Ig Med. 1970; 63:617.

ANGÉLICA DE JARDÍN

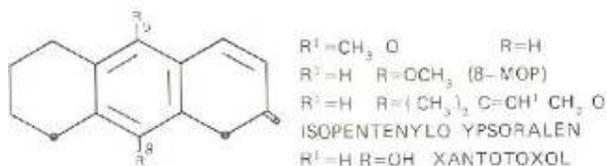
Angélica archangélica

Son sinónimos. Archangélica officinalis Hoffm.; A sátira Bess.; Selinum archangélica Link.

Es una planta perenne que alcanza 200 Cm, de alto. Crece en sitios húmedos y es originaria de Europa Central y Norte. En confitería se emplean sus peciolos que son aromáticos para hacer frutas cristalizadas y úcores como el Benedictino y Chartreuse. En América Central el nombre "Angélica" se aplica a varias plantas.

La dermatitis, generalmente en los miembros superiores,¹ se localiza en áreas expuestas al sol.²

El aceite de raíz de Angélica archangélica es usado como fragancia². Se ha informado fototoxicidad del aceite de raíz de Angélica, no diluido, en ratones lampiños y en el cerdo (Urbach, citado por Opdyke¹).



REFERENCIAS

1. Coste F, Morceron L, Boyer J. Dermite a la angélique Bull Soc Fr Derm 1943; 50:316-317.

2. Walsh D. Case report. Br J. Dermata! 1887; 9:287.

3. Opdyke DLG. Monographs on fragrance row materials Contact Dermatitis 1975; 1:142-145.

B. REACCIONES PREDOMINANTEMENTE PIGMENTARIAS

Las rutáceas y Moráceas producen principalmente reacciones pigmentarias del tipo de la dermatitis berloque (fotodermatitis pigmentaria de Freund). Es la erupción cutánea consistente de eritema y pigmentación en "berloque" o sea en disposición de un pendiente o de un arete o de un adorno que pende (del francés berloque, pendiente), que describió Freund en 1916 en cuatro pacientes que se habían aplicado agua de colonia antes de exponerse al sol.¹ En alemán moderno berlocke es la palabra para designar un pendiente. El equivalente francés es berloque. Al presente se puede ver en la literatura dermatológica berlock y berloque, que es razonable y, también se ve escrito berloque que es incorrecto como también es incorrecto escribir Berloque, con mayúscula inicia! sugiriendo así un epónimo.²

Freund sospechó, con gran sagacidad, que la fotodermatitis así producida fue debida al aceite de bergamota,³ esencia fragante que se deriva de la corteza de la naranja, es decir de frutos cítricos. Figura 16.

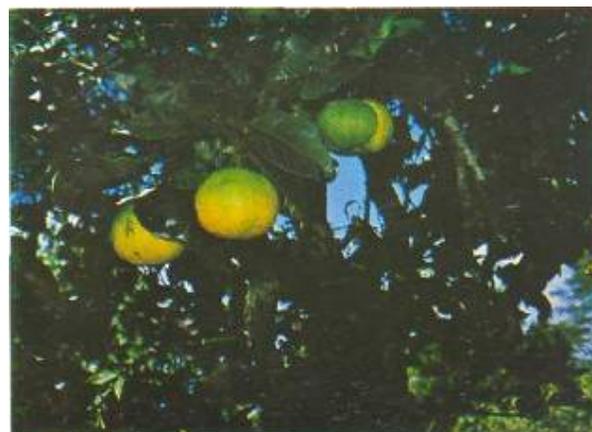


Figura 16. Citrus aurantium

Cabalmente por las propiedades aromáticas de esta esencia, los extractos de tales frutos cítricos han sido usados en muchísimos perfumes. Sin embargo desde que los fabricantes de fragancia, aguas de colonia y perfumes están usando más frecuentemente aceites etéricos, especialmente aceite de bergamota con concentraciones muy bajas de furocumarinas menores de quince partes por millón, las dermatitis tipo berloque son menos frecuentes. Bergamota es un nombre que data desde 1916, de la ciudad de Bergamo en Italia.

CÍTRICOS

Se han cultivado doce especies nativas del Sur de China del Asia Sur-Oriental y de Indo Malasia. Usher ha proveído una nomenclatura de ellas. Se utilizan sus frutos y los aceites esenciales. Se trata de árboles pequeños, siempre verdes, con hojas alternas, enteras, coreáceas. Figura 17.

Las flores son blancas, solitarias y axilares, o en racimos axilares cortos. El fruto es tabicado. La presencia de Psoralene en especies de cítricos explican la naturaleza fototóxica de la dermatitis que producen.⁴ Figuras 18 y 19. El aceite de lima es fotosensibilizante. Figura 20.

Se conocen:

Citrus aumntifolia *Lima*
Syn. *C. Médica* var. *acida*

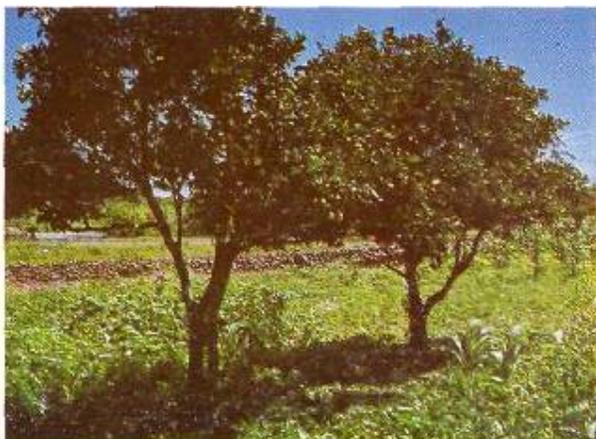


Figura 17. Arbol de cítricos.



Figura 18. Lima.

<i>Citrus aumntifolia</i> Var. <i>limeta</i>	<i>Lima dulce</i>
<i>Citrus aurantium</i>	Naranja de Sevilla Naranja agria Naranja amarga
<i>Citrus aurantium</i> Var. <i>bergamia</i> Syn. <i>C. BERGAMIA</i>	
<i>Citrus aurantium</i> CSinensis	Naranja Agridulce
<i>Citrus bergamia</i>	Bergamota
<i>Citrus limeta</i>	Limón dulce
<i>Citrus limón</i>	Limón
<i>Citrus limonia</i>	Limón de Cantón
<i>Citrus médica</i>	Cidra
<i>Citrus paradisi</i>	Toronja
<i>Citrus reticulata</i>	Naranja mandarina (Tangerina)
<i>Citrus sinensis</i>	Naranja dulce



Figura 19. Dermatitis fototóxica por lima.



Figura 20 Citrus limón.

REFERENCIAS

1. Freund E. Uber bisher noch nicht beschriebne Kunsliche Hautverfärbungen. Derm Wshr. 1916; 63:931.
2. Sams W M Photodynamic action of Lime oil (Citrus aurantifolia) Arch Derm Syph. 1941; 44:571.
3. Harber L C, Halloway R M, Moragne M. Polimorphous light eruption: office diagnosis and management. N Y State Med J. 1964; 64: 619.
4. Pathak M A, Daniels F Jr., Fitzpatrick, T B. Presently Known distribution of furocoumarins (Psoralens) in plants. J Invest. 1962; 39:225.

RUDA

Ruta graveolens. Es una hierba perenne que crece en nuestros países Centroamericanos y se ha naturalizado en jardines de América y Europa. Crece abundantemente en la península balcánica, en Crimea y el Mediterráneo. Es glabra y glandular. Tiene flores amarillas, con cuatro cápalos. La altura es de 14 a 45 cm y las hojas, muy divididas, son fragantrs. Es una planta medicinal antigua, muy aromática. Figura 21. Las hojas contienen un aceite esencial color amarillo claro, una reciña y un glucósido, llamado rutina. Se utiliza como aromático en cocina y en algunos licores tales como el llamado grappa. Se ha dicho que aleja a las serpientes. El contacto con las hojas produce eritema y ampollas, pero la reacción más conspicua es de tipo fototóxica.^{1 ~ 3}

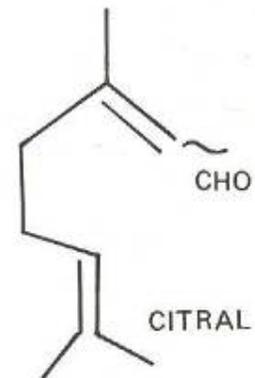
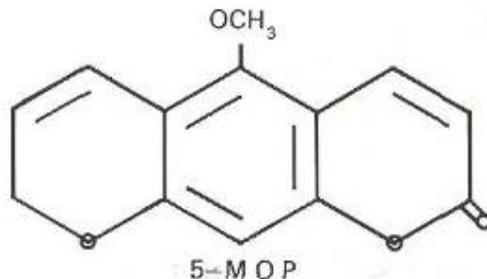
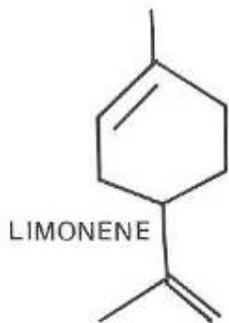




Figura 21. *Ruta graveolens* L.

El aceite de ruda se obtiene por destilación de plantas florecidas cortadas en fresco que se emplea en la fabricación de detergentes, jabones, cremas, lociones y perfumes. El aceite usado en perfumes produce dermatitis berloque.

La *R. Graveolens* L. contiene 5-metoxipsoralen (5-MOP) y 8-metoxipsoralen 8-MOP (Pathak)⁴.

El aceite de ruda contiene limonene, pínene y eucaliptol.

5. MOP
8-MOP

REFERENCIAS

1. Klauder JV, Kimmich JM. Sensitization dermatitis to carrots. *Aren Derm* 1956; 74:149-158.
2. Heskell NS, Amon RB, Storos FJ, White CR Jr. Phytophotodermatitis due to *Ruta graveolens*. *Contact Dermatitis* 1983; 9:278-280.
3. Gawkrödger DJ, Savin JA. Phytophotodermatitis due to common rue (*Ruta graveolens*). *Contact Dermatitis* 1983; 9: 224.
4. Pathak MH, Daniels F, Fitzpatrick TB. The presently known distribution of furocoumarins (Psoralens) in plants. *J. Invest Dermatol* 1962; 39:225.

CHIRIVIA

PAUCEDANUM Sativum S Wats.; *P. Pastinaca* Baill.; Es nativa de Europa, donde se conoce como hierba robusta bienal. Crece de 100 a 150 cm. de alto. *P. sativa* se distingue de otras apiáceas por sus flores amarillas. Las subespecies más conocidas son *sylvestris* (Mili) Ruoy y Camus; *divaricata* (Desf.) Ruoy y Camus y *urens*, (Req. ex Godr.).

La dermatitis que produce frecuentemente desarrolla pigmentación y Stowers¹ informó la fotodermatitis en 1897 mediante un caso que exhibió en la reunión anual de la sociedad dermatológica de la Gran Bretaña e Irlanda. La fotodermatitis es producida por ambas variedades, la cultivada, *P. sativa* L. var. *hortensis* Ehrh., y la silvestre, *P. sativa* var. *pratensis* Pers., generalmente se presenta con ampollas y lesiones lineales. Es necesario que haya humedad, agua o sudor con exposición al sol. A veces la dermatitis ampollar es precedida de eritema y edema localizado, de tipo urticariano. Jensen² mostró en 1939 el espectro UV de esta fotodermatitis fitogénica en el rango de 320 a 360 nanómetros.

Pastinaca sativa contiene 8- y 5- metoxipsoralen {8-MOP y 5-MOP}.

REFERENCIAS

1. Stowers JH. Case exhibited at annual meeting of dermatológica!, Society of Great Britain and Irlanda. *Br. J, Derm Syph* 1897; 9:285.
2. Jansen T, Jansen KG. Active spectral range for Phytogetic photodermatitis produced by *Pastinaca sativa*. *Aren Derm Syph* 1939; 40: 566.

**PUVATERAPIA
(PSORALEN + RADIACIÓN UVA)**

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

Es indispensable conocer los aspectos básicos foto-biológicos, 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 kinesia 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 cicloxigenasa (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 PUVA terapia 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 vitiligo 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, vitiligo 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.

ALGUNOS DATOS IMPORTANTES
EN EL DESARROLLO DE LA
FOTOQUIMIOTERAPIA PUVA

Las bases para la fotoquimioterapia PUVA establecida por investigadores clínicos y en ciencias básicas son variadas y su exposición, amplísima. Creo útil exponer muy brevemente algunas de ellas.

La historia del desarrollo de la fotoquimioterapia PUVA comenzó con la primera identificación, en 1938, de los psoralenes como la base de la fotosensibilización en ciertas plantas y subsecuentemente por el aislamiento de tres psoralenes en 1947. Un año más tarde se estableció el primer uso clínico de (8-Metoxipsoralen) como una sustancia química fotoactiva para el tratamiento del vitíligo. Ocho años después, se realizaron estudios de dosis-respuesta que demostraron fotosensibilización en humanos por psoralenes administrados oralmente seguida de exposición a la luz solar.

La fotosensibilización de la piel con plantas relacionadas por la presencia de furocumarinas fue descrita por primera vez por Kuske¹ en 1938. Identificó furocumarinas naturales en plantas como fotosensibilizantes y aisló el bergapten (5-MOP) del aceite de bergamota. Este estudio es quizá la primera indicación de que las furocumarinas son agentes fotoactivos.

En 1947, Fahmy et al.² informaron el aislamiento de 8-MOP del *Ammi majus*. En 1948 El MOft³ inicia el tratamiento del vitíligo con 8-MOP. En 1955 Fitzpatrick et al.⁴ realizan estudios de dosis respuesta con la administración de 8-MOP. Sigue a esto los estudios en 1955⁵ de Musajo sobre las propiedades mutagénicas de cinco furocumarinas encontradas en raíces de cebollas.

Otro gran paso fue el informe de Pathak⁶ sobre el mecanismo de fotosensibilización de la piel basado en la producción de estado excitado "singlet" y estado "triplet" metaestable de los psoralenes. Este autor demostró la existencia de estados reactivos "singlet" y "triplet" de psoralenes. Con evidencia experimental, Pathak propuso que el mecanismo de fotosensibilización biológica producido por los psoralenes involucra excitación de la molécula a un estado "singlet" excitado, Se demostró que los psoralenes en el estado "triplet" generan radicales libres y se cree que éstos evocan fotosensibilización biológica.

La primera evidencia de la unión de moléculas de furocumarina al DNA fue proporcionada por Mu-

sajo et al.⁷ Examinando la modificación del espectro fluorescente del psoralen durante la irradiación U.V. en presencia de DNA, RNA, nucleósidos y las bases purina y pirimidina, los autores concluyeron que la molécula furocumarina fue fotounida covalentemente al DNA.

El mismo Musajo,⁸ y otros en 1967 han realizado trabajos que indican que PUVA inhibe la capacidad tumor-transmisora de células tumorales en la ascitis. Demostraron la inactivación de estas células irradiándolas en presencia de psoralen, 8-MOP, 5-MOP.

En 1968 se hizo evidente que los psoralenes foto-reaccionaron con DNA. Dall'Acqua et al.⁹ mostraron que los psoralenes forman dos tipos de foto-adducts en las posiciones 3,4, y 4',5' en la molécula de psoralen. Esto se realizó en una solución acuosa fría. En 1968 Pathak y Krámer¹⁰ establecen la fotoreacción in vivo de psoralen con DNA. La aplicación de trioxsalen tritiado a la piel e irradiado con UV-A 365 nm, y la subsecuente extracción de DNA, RNA y proteínas de la piel irradiada mostró in vivo fotoconjugación de psoralen con DNA y RNA. Sin embargo la fotoconjugación de psoralen con proteína epidérmica fue mínima. "Adducts" fluorescentes y no fluorescentes se formaron. No se ha establecido hasta dónde la inhibición de la síntesis del DNA es la única base para el efecto terapéutico de PUVA en psoriasis.

El primer estudio controlado 8-MOP oral y UV—A de alta intensidad en el tratamiento de la psoriasis fue informado en 1974 por el grupo de Harvard¹¹. Este informe introdujo una cuidadosa dosimetría monitorada con una fuente de UV—A de alta intensidad e introdujo también el término "fotoquimioterapia". Figs. 22-23.

Los resultados que establecen la eficacia de PUVA en la limpieza y remisión de psoriasis fueron informados en 1977 por Melski et al.¹² Este informe de trabajo cooperativo conducido en 16 departamentos dermatológicos de los Estados Unidos probó que la efectividad de la fotoquimioterapia PUVA requiere mucha atención a los detalles y cuidadoso monitoreo.

La eficacia de PUVA en el mantenimiento de la remisión en psoriasis fue investigada por Wolff et al., quienes demostraron que un período de



Figura 22. Paciente con psoriasis (a) antes y (b) después de tratamiento PUVA.

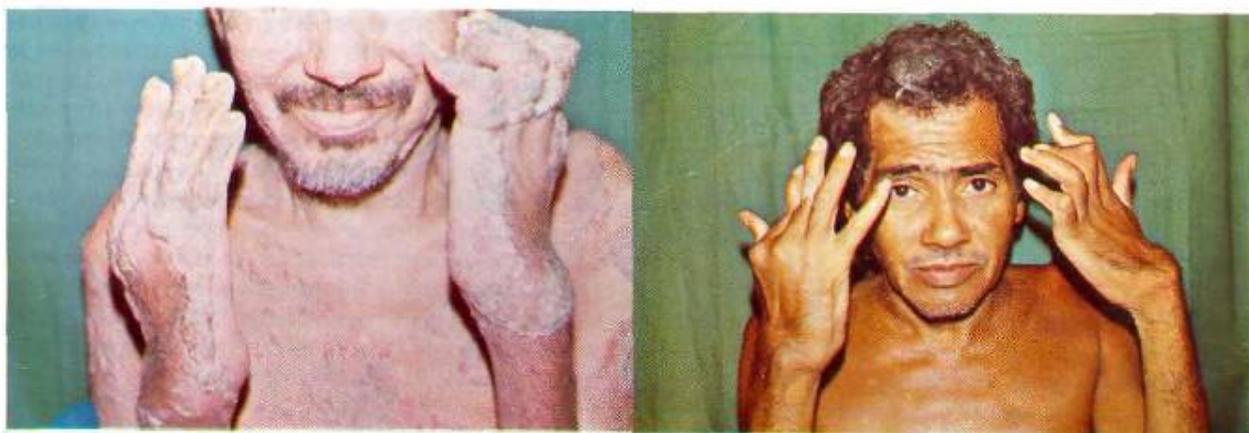


Figura 23. Paciente con psoriasis y artritis psoriática en manos (a) antes y (b) después de tratamiento PUVA.

mantenimiento por sesenta días provee una remisión prolongada de más de un año. Las recidivas gradualmente bajan en función del tiempo pero ocurren durante los primeros dos meses de tratamiento. Wolff y asociados determinan que sin tratamiento, 110/o de sus pacientes se mantuvieron libres de la enfermedad después de 56 semanas; si dicha terapéutica se les proporcionó a los pacientes durante dos o tres meses después de haberse limpiado, más del 660/0 permanecieron en remisión después de 33 semanas.

Concluyeron que por la discontinuación del tratamiento después de dos meses, uno sería capaz de escoger el sub-grupo de pacientes que tienen tendencia a la recidiva.

Un informe del estudio cooperativo entre 18 centros europeos sobre la eficacia del PUVA en la remisión de la psoriasis fue publicado en 1981. Este tratamiento multicéntrico europeo confirmó los resultados de los estudios conducidos en E.U.A. El mantenimiento con PUVA tiene poco o ningún efecto en la duración de la remisión.

Los derivados furocumarínicos 8-MOP y TMP han sido usados por años en la fotoquimioterapia del vitíligo, psoriasis y otras enfermedades hiperproliferativas de la piel. Más recientemente el bergapten ¹⁴ (5-MOP), usado ampliamente en preparaciones cosméticas como un agente bronceador, se ha investigado por su potencial efecto terapéutico.

Todas estas furocumarinas son derivados psoralénicos bifuncionales; realizan una fotounión con el DNA, formando "monoadducts" y "diadducts" o uniones cruzadas.¹⁵⁻¹⁷ Recientemente, han sido preparados y estudiados algunos compuestos que se unen con DNA y forman solamente "monoadducts", por tanto comportándose como reactivos monofuncionales. Entre éstos, el 3-carbetoipsoralen¹⁸ (3-CP) y varias metilangelicinas, por ejemplo, 4,5'-DMA (4, 5'-Dimetilangeiicina).¹⁹⁻²¹ son particularmente relevantes por su posible uso en pacientes con psoriasis. Se está estudiando aún las propiedades fotofísicas y fotoquímicas de estos compuestos y sus fotoreacciones e interacciones con el DNA, RNA y con proteínas, como una contribución básica para la mejor comprensión de sus propiedades fotobiológicas y fotoquimioterapéuticas. Se está en el camino de conocer la relevancia de estas propiedades.

Rodighiero y Dall'Acqua²² han encontrado que el rendimiento de formación de estado "triplet" es mucho más alto en 3-CP que en 8-MOP y tiene también más larga vida. Este hecho ha facultado

a los autores a predecir que 3-CP es un mejor productor de oxígeno "singlet" que 8-MOP.

Sabemos que generalmente las furocumarinas son altamente fluorescentes cuando son expuestas a radiación UV—A. Entre los compuestos que aquellos mismos autores testificaron, 8-MOP tiene un bajo quantum de rendimiento de fluorescencia; pues bien, bajo las mismas condiciones experimentales la intensidad de una fluorescencia es veinte veces más baja que la del psoralen.

MECANISMO DE LAS REACCIONES DE FOTOSENSIBILIZACION DEL PSORALEN

Las furocumarinas son compuestos heterocíclicos aromáticos derivados de la condensación de un anillo furano con un anillo cumarínico. Aunque esta fusión puede ocurrir en varias direcciones (por ejemplo en 12 formas lineales y no lineales o angulares), solamente dos formas de fusión de furano y cumarina se observan generalmente: 1) Una estructura lineal tricíclica que remeda al psoralen y 2) Una estructura no lineal, angular llamada angelicina o isopsoralen Figura 24.

ESTRUCTURA MOLECULAR DE

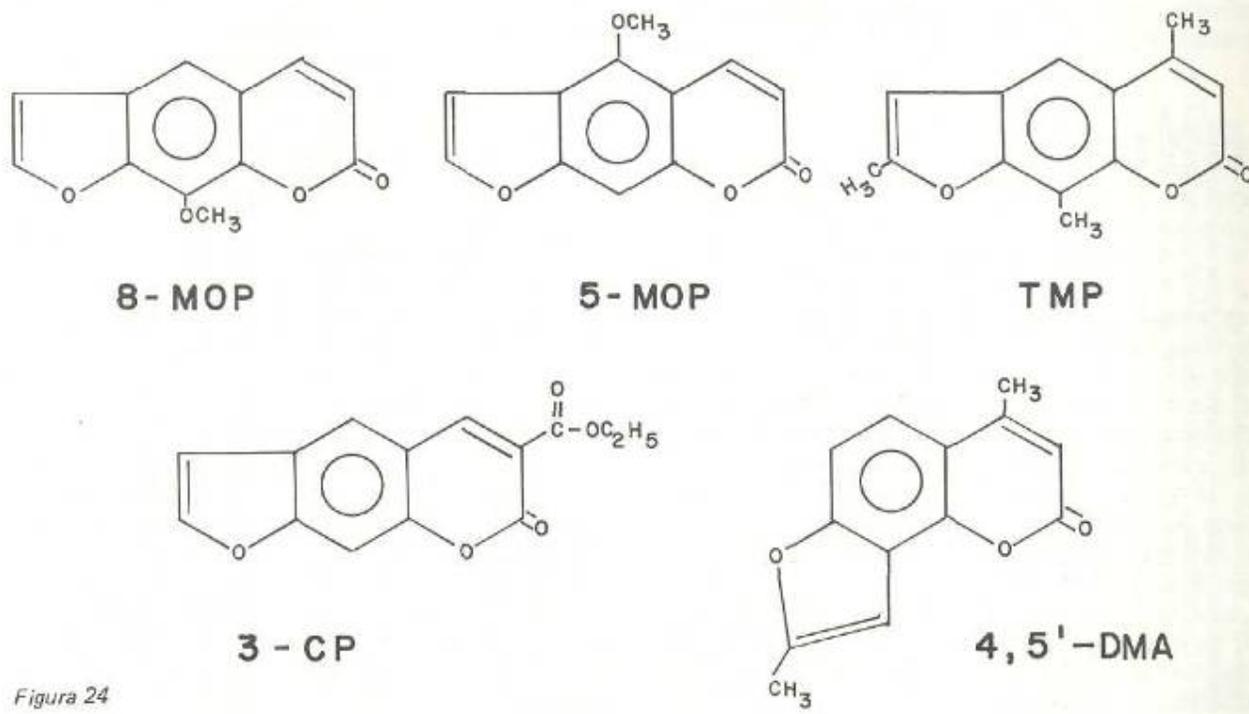
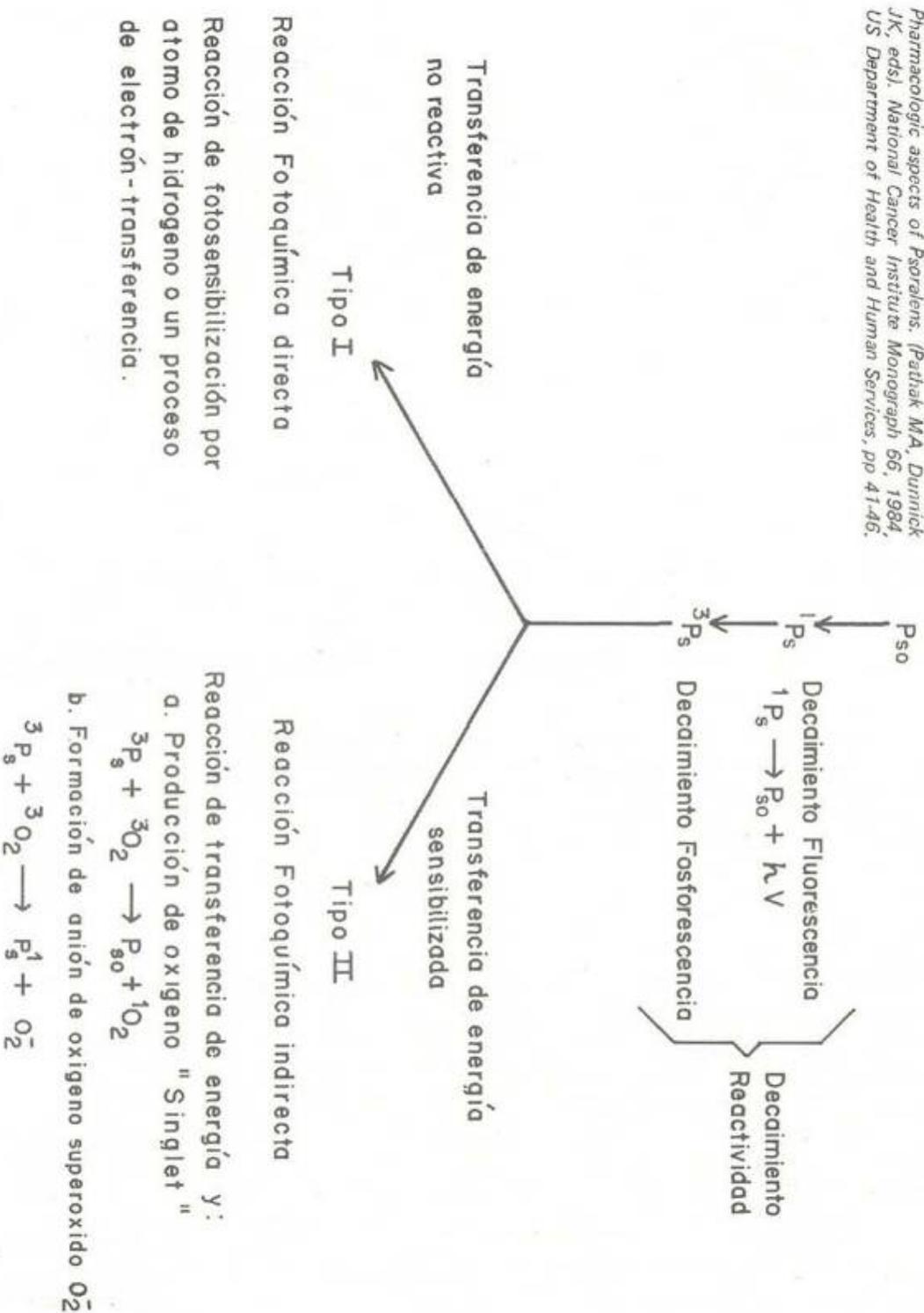


Figura 24

Figura 25. Estados de fotoexcitación de Psoralén y sus reacciones fotoquímicas. Se observan dos tipos de reacciones: tipo I es anóxica e involucra transferencia de energía no radiactiva, y tipo II dependiente de oxígeno involucra transferencia sensibilizada de energía a oxígeno molecular.

Tomado de Pathak MA: Mechanisms of Psoralen Photo-sensitization Reactions. in Photobiologic, Toxicologic and Pharmacologic aspects of Psoralens. (Pathak MA, Durnick JK, eds). National Cancer Institute Monograph 56, 1984. US Department of Health and Human Services, pp 41-46.



Los psoralenes lineales capaces de formar uniones cruzadas entre cadenas con el DNA y también capaces de producir 1O_2 , OJ, o radicales libres son generalmente potentes fotosensibilizantes de la piel que producen eritema, edema, aumento de pigmentación y reacciones vesiculares.²³ Los psoralenes no lineales o angulares usualmente no forman uniones cruzadas entre cadenas con DNA; son menos reactivos para formar 1O_2 o radicales libres y son considerados como agentes no fotosensibilizantes.

Hasta recientemente sólo psoralenes lineales, tales como 8-MOP, TMP, psoralen y 5-MOP fueron empleados en fotoquimioterapia de vitiligo y psoriasis. Los psoralenes angulares (angelicinas o isopsoralenes), fueron considerados como sin valor terapéutico, pero están ahora siendo objeto de estudio en cuanto su valor biológico y terapéutico.

La fotosensibilización de la piel inducida por psoralen, así como la acción terapéutica de éste involucra dos distintos tipos de reacciones que ocurren independientemente una de otra y concurrentemente cuando la piel tratada por psoralen, vía oral o tópica es expuesta a radiación UV en 320-400 nm. El primer tipo, tipo I, ocurre en ausencia de oxígeno (reacción anóxica) y primariamente involucra fotoreacciones con DNA; el segundo tipo, tipo II es una reacción sensibilizada dependiente de oxígeno e involucra la formación de oxígeno "singlet" (1O_2), anión de superóxido (OJ)_# e hidroxiradicales. Figura 25.

La forma fotoreactiva de psoralen es su estado "triplet" y los sitios de reacción son 1) la membrana celular de la epidermis, la dermis y las células endoteliales; 2) los constituyentes citoplasmáticos tales como enzimas, RNA, lisosomas etc; 3) el núcleo celular (DNA y cromatina) y 4) producción por psoralen-sensibilizado de 1O_2 , OJ_t e hidroxiradicales, que se cree son responsables del daño de la membrana celular y de la vasodilatación. En efecto, estas formas reactivas podrían inducir la oxidación de los lípidos presentes en la membrana lipoproteica de la célula. El daño causado por el psoralen foto excitado presente en la membrana celular podría manifestarse en forma de edema celular que frecuentemente se observa en la reacción de fotosensibilización por psoralen.

El daño mayor sería iniciado por la reacción tipo I y podría ser visto en forma de daño nuclear al DNA resultante de la interacción de psoralen con DNA y en menor extensión con RNA. La respuesta de sensibilización de la piel (eritema, edema, daño de membrana, etc.) resultaría de una reacción tipo II que involucra generación de 1O_2 .

El uso de 8-MOP en terapia PUVA ha inducido a una intensa investigación de las propiedades bioquímicas y farmacológicas de los psoralenes. Es importante saber que la respuesta fototóxica depende de la vía de administración. Esta investigación ha sido motivada en parte por la necesidad de desarrollar compuestos para ser usados en PUVA terapéuticamente efectivos y sin la toxicidad aguda y crónica observada en la terapia con 8-MOP. Aunque se saben importantes hechos sobre el mecanismo de acción en PUVA, este mecanismo sigue siendo activamente investigado. La fotoadición covalente de psoralenes al DNA es considerado como el evento básico para explicar los efectos terapéuticos y toxicológicos de la fotobiología de la furocumarina.

Un nuevo abordaje se está considerando en los eventos inmunológicos. Sabemos que el tratamiento PUVA suprime la hipersensibilidad de contacto en animales de experimentación.²⁴

Clínicamente, pacientes tratados con PUVA revelan una disminución de la reactividad inmune y también algunas alteraciones en la función inmune.²⁵ Hay que dilucidar el rol de estos eventos en el mecanismo de PUVA-terapia.

Sin embargo hay mucha evidencia que sugiere que, como lo hemos consignado, la forma molecular por la cual los psoralenes inician una respuesta fototóxica o terapéutica; involucra intercalación de psoralen dentro del DNA, seguida de la formación de un "monoadduct" (por la absorción de un fotón) o un "diadduct" (por la absorción de dos fotones). La presencia y estructura de esta unión cruzada, propuesta primero por Colé²⁶ y por Dalí' Acqua et al²⁷ ha sido largamente basada en evidencia indirecta. Esto último conduce a unión cruzada complementaria de cadenas del DNA. Recientemente psoralenes "monoadducts" y "diadducts" han sido aislados y caracterizados

por alta resolución espectroscopia y resonancia magnética nuclear.

Tanto en humanos como en animales se ha demostrado que los compuestos estructuralmente similares 5-MOP y TMP producen fototoxicidad tóxica similar a 8-MOP.^{28,29} Recientemente este hecho ha sido aplicado por dos equipos europeos que han introducido el 5-MOP como una alternativa al 8-MOP en tratamiento PUVA de la psoriasis.²⁸⁻³⁰ Aunque 5-MOP y 8-MOP fueron comparables en cuanto a capacidad de limpiar lesiones de psoriasis, los efectos colaterales agudos (incluyendo fototoxicidad), fueron significativamente menos intensos con 5-MOP.

BASES QUÍMICAS DE LA ACTIVIDAD FOTSENSIBILIZANTE DE LAS ANGELICINAS

Recientemente algunos investigadores^{31,34} han preparado varias metilangelicinas. El objeto ha sido obtener nuevos agentes para la quimioterapia de la psoriasis con actividad antiproliferativa debido a su capacidad para inducir solamente lesiones monofuncionales al DNA de las células de la piel.

Las drogas comúnmente usadas para la fotoquimioterapia para las enfermedades de la piel caracterizadas por hiperproliferación celular son furocumarinas bifuncionales, por ejemplo psoralenes,^{35,36} este tratamiento es beneficioso, lo sabemos, pero tiene efectos colaterales. Por tanto, el uso de metilangelicinas, que actúan como compuestos monofuncionales podrán eliminar o minimizar algunos efectos colaterales de los psoralenes bifuncionales. Se está estudiando en la actualidad el riesgo de cáncer cutáneo ya que el problema de la fototoxicidad de la piel no se tiene con las metilangelicinas.^{31,34}

Generalmente la actividad antiproliferativa de las furocumarinas monofuncionales y bifuncionales es debida principalmente a su capacidad para inducir fotolesiones al DNA. Sin embargo en relación a la psoriasis, varios otros mecanismos pueden ser involucrados, tales como un mecanismo fotodinámico por formación de oxígeno "singlet", su fotoión a proteína, la fotoinactivación de enzimas y otros.^{37,40}

Hastamente los estudios realizados con angelicinas, parecen dar soporte a la idea de que, para estas furocumarinas angulares, el principal mecanismo responsable para su actividad fotosensibilizante está relacionado con su capacidad para fotoinducir lesiones monofuncionales al DNA.

Dall'Acqua et al^{4*} consideran a las angelicinas como agentes potenciales para la fotoquimioterapia de enfermedades de la piel. No se produce vesiculación, no hay fototoxicidad. Sin embargo la recurrencia de la psoriasis se produce más rápidamente.

Con objeto de estudiar la naturaleza química de estas fotolesiones, los citados autores aislaron de los productos de hidrólisis de las fotocombinaciones entre cinco angelicinas y DNA, los correspondientes nuevos¹¹ monoadducts fluorescentes entre la doble unión 4', 5' de las furocumarinas y la doble unión 5, 6 de timina.

DIFERENCIA EN LA REACTIVIDAD TÓPICA Y SISTEMICA DE LOS PSORALENES

La aplicación tóxica de 8-MOP y 5-MOP, psoralen y TMP a la piel del dorso depilado de cobayos albinos seguida por irradiación UV a 320400 nm produjo fototoxicidad similar en un experimento conducido por Kornhauser et al.⁴² Estos mismos autores encontraron que la fototoxicidad sistémica determinada después de la administración oral de estos derivados psoralénicos, difirió significativamente. Los niveles sérico y epidérmico de 8-MOP, 5-MOP y TMP fueron determinados dos horas después de la administración. Los autores encontraron una relación lineal entre los niveles sérico y epidérmico de 8-MOP, pero el nivel de los otros derivados psoralénicos fue muy bajo. Los investigadores creen que la fototoxicidad oral reducida de 5-MOP y TMP con relación a la fototoxicidad de 8-MOP en cobayos, se debe a sus niveles reducidos en la epidermis. Con TMP tóxico hay fotoreactividad alta (mayor fotosensibilización). Menor fotoreacción con TMP oral (Biotransformación de TMP en metabolitos no fotosensibilizantes).

Sólo parcialmente se ha estudiado la mutagenicidad y la carcinogenicidad de varios derivados psoralénicos. Natarajan et al⁴³ han encontrado que in vitro 8-MOP y 5-MOP tienen la misma actividad inductora de daño cromosómico en células humanas.

Más aún, tópicamente 5-MOP y UV—A induce carcinogénesis en ratones, comparable a la inducida por 8-MOP⁴⁴. Estos dos estudios sugieren que 5- y 8-MOP tienen potencial oncogénico similar. Los datos correspondientes a TMP y psoralen son menos completos. La fotoreactividad de TMP hacia DNA excede altamente aquella de otros psoralenes naturales. La experiencia europea con 5-MOP muestra que la fototoxicidad no es necesaria para un efecto terapéutico. Sería importante que se continuaran estudios con 5-MOP y de otros derivados psoralénicos como una alternativa a 8-MOP en PUVA.

REFERENCIAS

- 1.- KISKE H. Experimentelle Untersuchungen zur Photosensibilisierung der Haut durch pflanzliche Wirkstoffe. Lichtsensibilisierung durch Furocoumarine als Ursache verschiedener phytogener Dermatosen. Arch Dermatol Syph. 1938, 178:112-123.
2. FAHMY IR, ABU-SHADY H. Ammi majus Linn: Pharmacological study and isolation of a crystalline constituent, ammoidin. QJ Pharm Pharmacol, 1947,20: 281-291.
3. EL MOFTY AM. A preliminary clinical report on the treatment of Leukoderma With Ammi majus Linn: J R Egypt Med Assoc. 1948,31: 651-665.
4. FITZPATRICK TB, HOPKINS CE, BUCKENSTAFF DD, et al. Augmented pigmentation and other responses of normal human skin to solar radiation following oral administration of 8-methoxypsoralen. J Invest Dermatol. 1955,25: 187-190.
5. MUSAJO L. Interessanti proprietà delle furocoumarine naturali. Fármaco (Sci). 1955, 101/4 539-558.
6. PATHAK MA. Mechanism of psoralen photosensitization and in vivo biological action spectrum of 8-methoxypsoralen. 1961, 37: 397-406.
7. MUSAJO L, RODIGHIERO G, DALL'ACQUA F. Evidences of a photoreaction of the photosensitizing furocoumarins with DNA and with pyrimidine nucleosides and nucleotides. 1965,21: 24-25.
8. MUSAJO L, VISENTINI P, BACCICHETTI F, et al. Photoinactivation of Ehrlich Ascites tumor cells obtained with Skin-Photosensitizing furocoumarins. Esperientia. 1967, 23: 335-336.
9. DALL'ACQUA F, MARCIANI S, BORDIN F, et al. Studies on the photoreaction (465 nm) between psoralen and thymine. Ric Sci (Rome). 1968,38: 1094, 1099.
10. PATHAK MA, KRAMER DM: Photosensitization of skin in vivo by furocoumarins (Psoralens). Bioclim Biophys Acta. 1969, 195: 197-206.
11. PARRISH JA, FITZPATRICK TB, TANENBAUM L, et al. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. N Engl J Med. 1974, 291: 1207-1211.
12. MELSKE JW, TANENBAUM L, PARRISH JA, et al. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: A cooperative clinical trial. J. Invest Dermatol. 1977,68: 328-335.
13. WOLFF K: PUVA 1979, Klinik und Praxis. In Fortschritte der Praktischen Dermatologie und Venerologie (Braun-Falco O, Wolff HH, eds), Vol 9. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1979, pp 129-138.
14. HONIGSMANN H, JASHKE E, GSCHNITZ F, et al. 5-Methoxypsoralen (bergapten) in photochemotherapy of psoriasis. Br J Dermatol. 1979, 101:369-377.
15. MUSAJO L, RODIGHIERO G, Mode of photosensitizing action of furocoumarins. In Photophysiology (Giese AC, ed), Vol. VII. York: Academic Press. 1972, pp 115-147.

16. PATHAKMA, KRAMER DM, FITZPATRICK TB. Photobiology and photochemistry of furocoumarins (psoralen). In *Sunlight and Man: Normal and abnormal photobiologic Responses* (Fitzpatrick TB, PATHAK MA, Harber LC, et al, eds). Tokyo: Univ. Tokyo Press. 1974, pp 335-368.
17. SONG P—S, GAPLEY KJ. Photochemistry and photobiology of psoralen *Photochem Photobiol.* 1979;29: 1177-1197.
18. DUBERTRET L. AVERBECK D, ZAJDELA F, et al. Photochemotherapy (PUVA) of psoriasis using 3-carbethoxypsoralen, a non-carcinogenic compound in mice. *Br J Dermatol.* 1979, 101: 379-389.
19. BORDIN F, CARLASSRE F, BACCICHETTI F, et al. 4,5'-Dimethylangelicin, A new DNA-photobinding monofunctional agent. *Photochem Photobiol.* 1979;29: 1063-1070.
20. DALL'ACQUA F, VEDALDI D, GUIOTTO A, et al. Methylangelicins: New potencial agents for the photochemotherapy of psoriasis. Structure activity studies on the dark and photochemical interactions with DNA. *J Med Chem.* 1981, 24: 806-811.
21. PATHAK MA, FITZPATRICK TB. Certain biological and therapeutic properties of linear and angular furocoumarins (Psoralens and psoralens). Presented at the Ninth Annual Meeting of the American Society for Photobiology. Williamsburg, Va. 1981, (ABSTRACT TAM E-1).
22. RODIGHIERO G, DALL'ACQUA F. In vitro photoreactions of selected psoralens and methylangelicins with DNA, RNA, and proteins. *Nati Cáncer Inst mongr.* 1984, 66:3140.
23. PATHAK MA, JOSHI PC: The nature and molecular basis of cutaneous photosensitivity reactions to psoralens and coal tar. *J Invest Dermatol.* 1983, 80 (suppl): 66s-74s.
24. MORISSON WL, WOEHLE ME, PARRISH J A. PUVA and systemic immuno-suppression in guinea pigs. *J Invest Dermatol.* 1979, 72: 273.
25. MORISON WL, PARRISH JA, BLOCK KJ, et al: Transient impairment of peripheral blood lymphocyte function during PUVA therapy. *Dr. J Dermatol.* 1979, 101:391-397.
26. COLÉ RS: Light-induced cross-linking of DNA in the presence of a furocoumarin (psoralen). *Biochim Biophys Acta.* 1970, 217: 30-39.
27. DALL'ACQUA F, MARCIANI S, CIAVATTA L, et al. Formation of inter-strand cross-linkings in the photoreactions between furocoumarins and DNA. *Z Naturforsch (C).* 1971, 266: 561-569.
28. HONIGSMANN H, JASCHKE E, GSCHNAIT F, et al 5-Methoxy psoralen (bergapten) in photochemotherapy of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1979, 101:369-378.
29. MANDULA BB, PATHAK MA. Photochemotherapy: Identification of a metabolite of 4, 5', 8-trimethylpsoralen. *Science.* 1976, 193: 1131-1134.
30. GRUPPER C, BERRETT B, 5-MOP in PUVA and Re-PUVA a monocentric study: 250 Patients with a follow-up three years. Presented at the Third international Symposium on Psoriasis, Stanford, Calif, 1981.
31. BORDIN F, CARLASSARE F, BACCICHE—TTI F, et al. 4,5'-Dimethyl-angelicin: a new DNA-photobinding monofunctional agent. *Photochem Photobiol.* 1979;29: 1063-1079.
32. BACCICHETTI F. BORDIN F, CARLASSARE R, F, et al. Furocoumarine Pour la photochimiotherapie du psoriasis et d'autres maladies de la peau qui sont lui sensibles. Belgian Patent N-888413, August, 1980.
33. DALL'ACQUA F, VEDALDI D, CAFFIERI S, et al. New monofunctional Reagents for DNA as possible agents for the photochemotherapy of psoriasis: Derivatives of 4,5'-dimethylangelicin. *J Med. Chem.* 1981, 24: 178-184.

34. GUIOTTO A, RODICHIERO P, PASTORINI G, et al. Synthesis of some photosensitizing methylangeticins, as monofunctional reagents for DNA. *Eur J Med Chem.* 1981, 16: 489-494.
35. PARRISH JA, FITZPATRICK TB, TANENBAUM L. et al. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med.* 1974, 291: 1207-1211.
36. WOLFF K, FITZPATRICK TB, PARRISH JA, et al. Photochemotherapy for psoriasis with orally administered methoxsalen. *Arch Dermatol.* 1976, 112: 943-950.
37. POPPE W, GROSSWEINER LI. Photodynamic sensitization by 8-methoxypsoralen via the singlet oxygen mechanism. *Photochem Photobiol.* 1975, 22: 217-219.
38. DE MOL NJ, BEIJERSBERGEN VAN HENEGOUVEN GM. Relation between some photobiological properties of furocoumarins and their extent of singlet oxygen production. *Photochem Photobiol.* 1981, 33: 815-819.
39. VERONESE FM, SCHIAVON O, BEVILACQUA R, et al. Drug-protein interaction: 8-Methoxypsoralen as photosensitizer of enzymes and amino acids. *A Naturforsch (C).* 1979,34: 392-396.
40. VERONESE FM, SCHIAVON O, BEVILACQUA R, et al. The effect of psoralens and angelicins on proteins in the presence of UV—A irradiation. *Photochem Photobiol.* 1981,34: 351-354.
41. DALL'ACQUA F, VEDALDI D, Caffien S, Guiotto A, et al. Chemical basis of the photosensitizing activity of angelicins. *Nati Cáncer Inst Monogr.* 1984, 66: 55-60.
42. KORNHAUSER A, WAMER W G, Giles AL jr, Difference in topical and systemic reactivity of psoralens: Determination of epidermal and serum levels. *Nati Cáncer Inst Monogr.* 1984,66: 97-101.
43. NATARAJAN AT, VERDEGAAL-1NMERZEEL EA, ASHWOOD-SMITH MU, et al, Chromosomal damage induced by furocoumarins and UVA in hamster and human cells including cells from patients with ataxia telangiectasia and xeroderma pigmentosum. *Mutat Res.* 1981,84; 113-124.
44. ZAJDELA F, BISAGNI E. 5-Methoxypsoralen, and melanogenic additive in sun-tan preparations, is tumorigenic in mice exposed to 365 nm UV radiation. *Carcinogenesis.* 1981,2: 121-127.