

# PUVA - terapia: Una terapéutica al alcance de todos

## *PUVA therapy: A therapeutic to us*

Romy Giardina de Landó\*

\*Dermatóloga

Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción

### Resumen

La PUVA-terapia es una modalidad de fototerapia introducida en los años 70 que se caracteriza por la combinación de la administración oral o la aplicación tópica de un fotosensibilizante (psoraleno) y la posterior irradiación de la superficie cutánea con radiación ultravioleta A.

Sus indicaciones son las enfermedades cutáneas inflamatorias crónicas recidivantes como la psoriasis, la dermatitis atópica, los linfomas cutáneos de células T y el vitíligo.

Los pacientes que sean candidatos a este tratamiento deben presentar una extensión amplia de lesiones y un perfil determinado. Su efecto secundario más relevante es el posible efecto carcinogénico cutáneo a largo plazo.

La incorporación de un equipo de fototerapia por primera vez en nuestro país, en un hospital público, es el motivo de la presentación de esta revisión.

**Palabras clave:** Fototerapia, PUVA-terapia, psoraleno

### Abstracts

The PUVA therapy is a form of phototherapy introduced in the 70s which is characterized by the combination of oral or topical application of a photosensitizer (psoralen) and subsequent irradiation of the skin surface with radiation ultraviolet A.

Its indications are chronic relapsing inflammatory skin diseases such as psoriasis, atopic dermatitis, cutaneous T cell lymphoma and vitiligo.

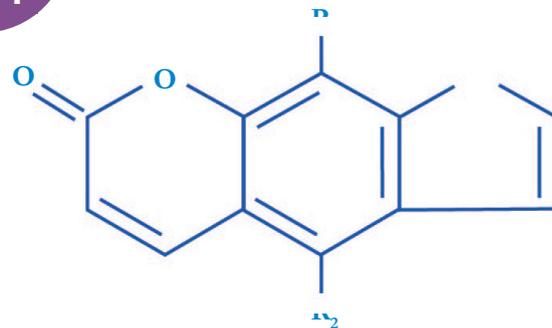
Patients who are candidates for this treatment must have a wide expanse of injuries and a certain profile. The most relevant side effect is their cutaneous potentially carcinogenic effects at long term. Incorporating a phototherapy equipment for the first time in our country, in a public hospital, was the motivation for the presentation of this review.

**Keywords:** Phototherapy, PUVA therapy, psoralen

### Concepto

La PUVA terapia es una técnica de fotoquimioterapia que consiste en la irradiación con rayos UVA (radiación no ionizante del espectro electromagnético de 320- 400 nm,) luego de la utilización de agentes fotodinámicos de la familia de los psoralenos, cuya estructura química se representa en la figura 1. Es frecuentemente utilizada para el tratamiento de diferentes enfermedades cutáneas desde que en 1982, la Food and Drug Administration aprobó su uso.<sup>1-4</sup>

FIGURA  
1



8-MOP:  $R_1 = \text{OCH}_3$ ;  $R_2 = \text{H}$   
5-MOP:  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = \text{OCH}_3$

Estructura química del 8-metoxipsoraleno (8-MOP) y 5-metoxipsoraleno (5-MOP)

## Efectos biológicos de La Puva - Terapia

Las moléculas de psoraleno presentes en la piel luego de su ingesta o topicación, son capaces de absorber ciertas longitudes de onda de la luz UV y pasar a un estado de excitación (probablemente un estado “triplet”) muy inestable, que tienden a restituir el “quantum” de energía absorbida y volver a su estado de base, lo cual resulta en la emisión de una radiación lumínica y de un efecto fotoquímico biológico.<sup>1-4</sup> En el cuadro 1 se presentan los principales efectos biológicos.

Fotosensibilización cutánea
Inhibición de la proliferación celular
Actividad fotopigmentogénica
Inmunodepresión
Efecto fotomutágeno y fotocarcinogénico

**Efectos biológicos de la PUVA terapia** CUADRO 1

**Fotosensibilización cutánea e inhibición de la proliferación celular:** Los psoralenos son sustancias naturales o sintéticas, isómeros de la familia de las furocumarinas que resultan de la condensación de un núcleo cumarina y un núcleo furano, los mismos se fijan sobre la timina del ADN epidérmico, dando productos de fotoadición de dos tipos: ligaciones simples de monoaddición, y dobles de biadición, más estables que las anteriores. Estas fotoadiciones rompen la continuidad de las cadenas de ADN, retrasando considerablemente su síntesis, interrumpiendo los procesos de replicación, el resultado es la interrupción de la producción de mitosis y el entecimiento de la multiplicación celular.<sup>4</sup>

Los psoralenos también pueden interactuar con el ARN, algunas proteínas y ácidos grasos poliinsaturados, pueden fijarse de manera covalente a las membranas celulares causando diferentes alteraciones de las vías metabólicas intracelulares.<sup>4</sup>

**Fotopigmentogénesis:** En los melanocitos se produce una conjugación del psoraleno con el ADN seguido por mitosis, con lo cual aumenta el número de los mismos en la piel, además se estimula la formación de melanosomas, la síntesis de tirosina por activación del AMPc y la transferencia de los melanosomas de los melanocitos a los queratinocitos.<sup>4</sup>

En cuanto al efecto inmunosupresor de la PUVA terapia, éste puede ser local: se produce una interferencia en la producción de citoquinas por los queratinocitos (efecto aprovechado en la psoriasis) y una inactivación de células de Langerhans (aprovechado en la dermatitis de contacto) o un efecto inmunosupresor sistémico: efecto citotóxico sobre las células T infiltradas en la epidermis (linfomas cutáneos), además una inducción de una población de células T supresivas (vitiligo).<sup>1-4</sup>

Sus indicaciones más importantes son las enfermedades cutáneas inflamatorias crónicas recidivantes especialmente la psoriasis que es la indicación más antigua. La lista es muy larga, día a día se suman nuevas patologías, a medida que se va comprendiendo la fisiopatología de las mismas. Las principales se citan en el cuadro 2.<sup>4</sup>

Psoriasis
Vitiligo
Linfomas cutáneos
Dermatitis atópica
Liquen plano
Fotodermatitis
Mastocitosis
Pitiriasis rubra pilaris
Pitiriasis rosada de Gibert
Alopecia areata
Esclerodermia
Dermatitis crónicas palmoplantares
Prurito de la insuficiencia renal crónica
Granuloma anular
Necrobiosis lipoidica
Enfermedad injerto contra huésped

**Principales indicaciones de la PUVA terapia** CUADRO 2

## Forma de utilización

**Fuente de irradiación:** Se utilizan diversos aparatos, usualmente cabinas para la irradiación corporal total (Figura 2) y otros sistemas con diseños adecuados para las irradiaciones localizadas como por ejemplo manos, pies y cuero cabelludo. Todos ellos están equipados con tubos fluorescentes de vapor de mercurio de baja presión con espectro de emisión de onda de 320 a 380 nm, con un máximo de 350 a 365 nm.<sup>4</sup>



Equipo de PUVA-terapia. Hospital de Clínicas-UNA

## Administración del psoraleno:

**Los psoralenos orales utilizados en la PUVA terapia son:**

- 8-MOP: 0,6 a 0,8 mg/Kp o 25 mg/m<sup>2</sup>, que se ingiere 1 a 3 hs antes de la sesión; (dependiendo del tipo de presentación del psoraleno) en caso de ausencia de eritema mínimo o por el contrario, de reacciones foto tóxicas intensas, se adapta la dosis según el caso.
- 5-MOP: 1,2 mg/Kp, se ingiere 3,5 a 4 hs antes de la irradiación. Se emplea en caso de intolerancia digestiva al 8-MOP.

En la PUVA terapia tópica se utilizan soluciones, geles o cremas con una concentración de 8-MOP al 0,1 %

**Dosis de Uva:** depende de la dermatosis a tratar. Se elige de acuerdo al fototipo del paciente (EEUU) o por medio de la medición de la dosis fototóxica

mínima (DFM) (Europa); dosis mínima de UVA que después de la ingesta del psoraleno, produce un mínimo eritema, la misma varía de 0,5-5 J/cm<sup>2</sup> para el 8-MOP y de 1-10 J/cm<sup>2</sup> para el 5-MOP. Se da una dosis inicial mínima, la lectura se hace a las 72 hs tras la irradiación, en áreas no expuestas. Requiere más tiempo, pero se debe realizar porque permite administrar dosis más adecuadas y mayores al principio del tratamiento.

Si se utiliza el método por el cual se tiene en cuenta el fototipo, los pacientes con fototipos II o III, que corresponden a la mayoría de nuestros pacientes; pueden comenzar con una dosis de 1,5 J/cm<sup>2</sup>, los de fototipo I con 0,5 a 1 J/cm<sup>2</sup> y los de fototipo IV con 2 J/cm<sup>2</sup>.<sup>2,4</sup>

**Frecuencia de las sesiones:** Siendo el eritema producido por la PUVA de aparición retardada (entre las 24 y 36 hs y efecto máximo entre las 48 y 72 hs) las sesiones serán espaciadas mínimamente por 48 hs.<sup>3</sup>

**Se han propuesto varios esquemas:**

- Tratamiento alternado 3 veces por semana, con aumento de la dosis en la primera y tercera sesión de la semana.<sup>4</sup>
- Tratamiento dos veces por semana, parece igual de eficaz en la psoriasis, pero no permite economizar número de sesiones ni dosis totales para alcanzar el resultado terapéutico.<sup>2</sup>

## Efectos secundarios agudos

- Relativos a la ingesta del psoraleno: náuseas, vómitos, epigastralgia, cefalea. Estos son casi constantes y se pueden mitigar con la ingesta de alimentos con los psoralenos, con la disminución de la dosis de los mismos y con la prescripción de antieméticos.<sup>1</sup>
- Eritema: tipo quemadura solar, es el más habitual, puede ir desde un eritema apenas perceptible hasta un eritema doloroso, puede ser debido raramente a una sobredosis accidental, generalmente está ligado a parámetros individuales o a la toma de algún medicamento fotosensibilizante no declarado al médico. Se controla mediante el reajuste de la dosis y reiniciando el tratamiento cuando la reacción haya

terminado. La administración de *Polipodium leucotomos* en dosis de 7,5 mg/kg se ha mostrado eficaz en la reducción de la fototoxicidad y la hiperpigmentación asociada a la terapia PUVA en estudios experimentales.<sup>5</sup>

- Sequedad cutánea, necesitando la aplicación de una emulsión corporal hidratante.
- Prurito: sobre todo durante las primeras sesiones. Se puede controlar con emolientes y antihistamínicos. Algunos pacientes pueden presentar sensación de quemazón o dolor en lugar del prurito por la alteración de las terminaciones nerviosas cutáneas, generalmente es transitorio.
- Lentigos solares e hiperpigmentación residual en zonas de localización de lesiones.
- Reacciones fototóxicas.
- Inducción de una dermatosis fotosensible desconocida por el paciente (LE, Lucitis, brotes de herpes recurrente)
- Reactivación de una erupción fototóxica lumínica.
- Hepatotoxicidad, es infrecuente, salvo que exista hepatopatía subyacente previa.<sup>6</sup>
- Otros: hiperemia conjuntival por una protección ocular inadecuada, fotooncolisis, erupciones acneiformes, pigmentación ungueal, etc.<sup>7-8</sup>

## Crónicos

El riesgo de fotocarcinogénesis de la PUVA terapia está bien establecido y es dependiente de la dosis. A partir de la información acumulada en estudios de cohortes se considera que la terapia PUVA es un tratamiento seguro por debajo de las 150-200 sesiones y de una dosis total de 1.000-1.500 J/cm.2 La incidencia de carcinoma epidermoide cutáneo se incrementa rápidamente por encima de estas cifras,<sup>9-10</sup> mientras que la del carcinoma basocelular no ha sido demostrado de forma firme<sup>11</sup>, aunque podría ocurrir por encima de las 260 sesiones.<sup>12</sup>

La incidencia de melanoma también podría estar incrementada de forma discreta en aquellos pacientes que recibieron más de 250 sesiones y que fueron controlados durante más de 15 años.<sup>13</sup>

Riesgo ocular (cataratas) que puede ser prevenido por estrictas medidas de protección ocular durante y después de las sesiones.<sup>7</sup>

## Contraindicaciones<sup>14</sup>

### Absolutas

- Sx. de hamartomas basocelulares
- Sx. de nevus displásicos hereditarios
- Antecedente personal de melanoma maligno
- Lupus eritematoso sistémico
- Dermatomiositis
- Enfermedades con alteraciones en la reparación del ADN (Xeroderma pigmentosum, Sx. de Bloom, Sx. de Cockayne)

### Relativas mayores

- Edad menor a 10 años
- Embarazo, lactancia
- Antecedente de carcinoma cutáneo
- Exposiciones anteriores a radiaciones ionizantes o al arsénico
- Presencia de queratosis actínicas
- Tratamiento inmunosupresor concomitante
- Porfirias

### Relativas Menores

- Edad menor a 16 años
- Catarata
- Penfigoide, penfigos, tratamiento anterior o concomitante con ciclosporina
- Alteraciones hepáticas
- Insuficiencia renal
- Fotosensibilidad cutánea, ligada o no a medicamentos fotosensibilizantes
- Fototipo I

### Control pre - terapéutico

Se deben seleccionar los enfermos que presenten una dermatosis severa e invalidante y no realizar indicaciones abusivas (por ejemplo de orden estético)

### Es necesario tener en cuenta:

- Las consecuencias físicas y psicológicas de las dermatosis.
- Otras posibilidades de tratamiento comparando la relación riesgo/beneficio.
- La toma concomitante de medicamentos fotosensibilizantes.
- La disponibilidad del paciente en relación a su tiempo, a su residencia o lugar de trabajo, fac-

tores esenciales en el cumplimiento del tratamiento.

Es necesario un examen físico completo, evaluación del estado general, control laboratorial mínimo y un control oftalmológico antes del inicio de las sesiones.<sup>4</sup>

### Precauciones y vigilancia

Se debe dar una información detallada al paciente, de los riesgos a corto y largo plazo (consentimiento firmado).

El enfermo debe ser controlado regularmente por un médico (aproximadamente cada 3 a 4 sesiones) sobre todo las personas con fototipos más claros.

**Protección ocular:** los psoralenos son encontrados en el cristalino hasta 12 hs después de su ingestión, por lo que la protección ocular es indispensable, durante las sesiones ésta debe ser completa (cerrando los ojos y con anteojos de protección) y hasta 8 hs después de la irradiación permanecer con lentes de sol amplios con protección lateral, que no dejen pasar UVA ni UVB, éstos deben ser utilizados en caso de exposición al sol (directo o a través de vidrios) y a la luz blanca de fluorescentes.

**Evaluación previa y control evolutivo en pacientes de riesgo para el desarrollo de cataratas:** diabéticos, atópicos, pacientes ancianos o sometidos a corticoterapia.<sup>7</sup> En éstos se tiene que evaluar la posibilidad de terapias alternativas (p. ej. terapia UVB banda estrecha).

**Protección cutánea:** Los órganos genitales masculinos deben ser protegidos por un material opaco.<sup>15</sup> Cubrir el rostro (exposición constante a la radiación ambiente).

Los días de sesiones, desde la toma del psoraleno y las 12 horas siguientes reducir al máximo la exposición solar, usar protectores solares, vestimentas apropiadas, igualmente los días sin sesiones la fotoprotección debe ser estricta.<sup>16</sup>

### Conclusión:

La PUVA terapia es una herramienta muy útil al alcance del dermatólogo, sin embargo la misma debe ser correctamente indicada, tomando las precauciones necesarias a fin de evitar riesgos a corto y a largo plazo.

### Bibliografía

1. Warwick L, Morison WL. Psoraleno ultraviolet A therapy in 2004. *Photoderm, photoimmunol and photomedicine* 2004; 20 (6): 315-320
2. Valbuena MC. Twice vs thrice-weekly MPD PUVA in psoriasis: a randomized-controlled efficacy study. *Photodermatol, photoimmunol and photomed* 2007; 23:126-9
3. Jeanmounigin M. Eruptions bulleuses induites par les phototerapies. *Ann Dermatol Venereal* 1995;122:124-8
4. Photodermatologie: Photobiologie cutanée, photoprotection et phototherapie. Société Française de Photodermatologie. 2ª Edition Arnette, 2008.
5. Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, et al. Orally administered Polypodium leucotomos extract decreases psoralen-UVA-induced phototoxicity, pigmentation, and damage of human skin. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 41-9.
6. Pariser DM, Wyles RJ. Toxic hepatitis from oral methoxsalen photochemotherapy (PUVA). *J Am Acad Dermatol.* 1980 3(3):248-50.
7. Calzavara-Pinton PG, Carlino A, Manfredi E, Semeraro F, Zane C, De Panfilis G. Ocular side effects of PUVA-treated patients refusing eye sun protection. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1994; 186: 164-5.
8. Souetre E, Salvati E, Belugou JL, Krebs B, Darcourt G. 5-Methoxypsoralen increases evening sleepiness in humans: Possible involvement of the melatonin secretion. *Europ J Clin Pharmacol* 1989; 36,(1):91-2
9. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, et al. PUVA and cancer risk: The Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999; 141(1) 108-12
10. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (Psoralen) and UV-A radiation (PUVA) *JAAD* 2012; 66(4):553-62
11. Ros A, Wennersten G, Langerholm B. Long-term photochemotherapy for psoriasis: A histopathological and clinical follow-up study with special emphasis on tumor incidence and behaviour of pigmented lesions. *Internat J Dermatol* 1989; 28 (7): 438-40.
12. Stern R, Lange R. Members of the Photochemotherapy Follow-up Study. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Investing Dermatol* 1998; 91: 120-24
13. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *N Engl J Med.* 1997; 336: 1041-45.
14. Carrascosa J, Gardeazabal J et al. Documento de consenso sobre fototerapia: terapia PUVA y UVB de banda estrecha. *Actas dermosifilogr.* 2005; 96: 635-58. .
15. Taniguchi S, Furukawa M, Kutsuna H, Sowa J, Ishii M. Squamous cell carcinoma of the scrotum. *Dermatology* 1996;193: 253-254
16. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, et al. PUVA and cancer risk: The Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999;141(1):108-12.